

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr. J. Zander

DIE PRÄNATALE DIAGNOSTIK FETALER MISSBILDUNGEN
MITTELS ULTRASCHALL UND MESSUNG DER
ALPHA-1 FETO-PROTEINKONZENTRATION IM FRUCHTWASSER
BEI PATIENTINNEN MIT HYDRAMNION
AN DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
IM ZEITRAUM ANFANG 1969 - MITTE 1980

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dr.med.dent. Thomas Müller
aus
München
1984



Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr. J. Zander

DIE PRÄNATALE DIAGNOSTIK FETALER MISSBILDUNGEN
MITTELS ULTRASCHALL UND MESSUNG DER
ALPHA-1 FETO-PROTEINKONZENTRATION IM FRUCHTWASSER
BEI PATIENTINNEN MIT HYDRAMNION
AN DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
IM ZEITRAUM ANFANG 1969 - MITTE 1980

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dr.med.dent. Thomas Müller
aus
München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Do. Dr. E. Brusi

Mitberichterstatter: Prof.Dr. J. Zander

Dekan: Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:08.05.1984.....

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. Zander einmal für die Möglichkeit, in seiner Klinik diese Arbeit erstellen zu können, zum anderen für die Anfertigung des Ko-Referates.

Ganz besonders herzlich danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. E. Brusis. Seine freundliche Geduld und seine stete Bereitwilligkeit, anstehende Fragen zu klären, machten es mir zu einer Freude, das von ihm dankenswerterweise vorgegebene Thema zu bearbeiten.

Meiner Frau Christina

in tiefer Dankbarkeit gewidmet

Inhalt

1. Einleitung
2. Die sonographische Untersuchung in der Schwangerenbetreuung
3. Alpha-1-Fetoprotein (AFP)
 - 3.1. Allgemeines
 - 3.2. Physikalische und biochemische Charakteristika
 - 3.3. Methoden zur Mengenbestimmung von AFP
 - 3.4. Vorkommen von AFP
 - 3.5. Physiologische AFP-Werte im Serum des Feten, des Neugeborenen und des gesunden, nichtschwangeren Erwachsenen
 - 3.6. Von der Norm abweichende AFP-Werte im Serum des Feten, des Neugeborenen und des nichtschwangeren Erwachsenen
 - 3.7. Fruchtwasser-AFP
 - 3.7.1. AFP im Fruchtwasser
 - 3.7.2. Physiologische Fruchtwasser-AFP-Werte
 - 3.7.3. Fetale Zustände, bei denen erhöhte AFP-Fruchtwasser-Konzentrationen erwartet werden
 - 3.8. AFP-Werte im Serum der Schwangeren und der jungen Mutter
 - 3.9. Klinische Bedeutung von AFP
4. Eigenes Untersuchungsgut und Methodik
 - 4.1. Die Patientinnen
 - 4.2. Bestimmung und Wertung von AFP im Fruchtwasser
 - 4.2.1. Gewinnung des Fruchtwassers
 - 4.2.2. Bestimmung von AFP
 - 4.3. Charakteristik der AFP-Bestimmungsmethode
 - 4.4. Der Referenzbereich des AFP-Gehaltes im Fruchtwasser im letzten Schwangerschaftsdrittel
5. Ergebnisse
 - 5.1. Übersicht über die 20 Schwangerschaften
 - 5.2. Patientinnen mit Hydramnion mit normaler AFP-Konzentration im Fruchtwasser (N = 14)
 - 5.2.1. Unauffällige Kinder (N = 6)
 - 5.2.2. Mißgebildete Kinder (N = 8)

5.3.	Patientinnen mit Hydramnion mit erhöhter AFP-Konzentration im Fruchtwasser (N = 6)	
5.3.1.	Unauffälliges Kind (N = 1)	1.
5.3.2.	Mißgebildete Kinder (N = 5)	2.
6.	Diskussion	
6.1.	Die antenatale Erkennung fetaler Mißbildungen	3.
6.1.1.	Hydramnion	3.1.
6.1.2.	Ultraschall	3.2.
6.1.3.	AFP	3.3.
6.2.	Diskussion unserer Untersuchungsreihe	3.4.
6.2.1.	Normale AFP-Konzentration im Fruchtwasser bei Hydramnion	3.5.
6.2.2.	Erhöhte AFP-Konzentration im Fruchtwasser bei Hydramnion	3.6.
6.3.	Die Wertigkeit der AFP-Bestimmung im Fruchtwasser für die Diagnose fetaler Mißbildungen bei Patientinnen mit Hydramnion	3.7.
7.	Zusammenfassung	3.8.
8.	Literatur	3.9.
9.	Lebenslauf	3.10.

1. Einleitung

In Mitteleuropa werden unter 10 000 Lebendgeburten schätzungsweise 150 - 250 schwer mißgebildete Kinder beobachtet (55, NISWANDER und GORDON zitiert nach 29).

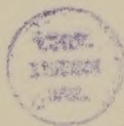
Da je nach Art und Schwere der Mißbildung selbst nach mehreren operativen Eingriffen die Lebensqualität für das Kind häufig unbefriedigend ist, und es auf Grund seiner Behinderung zu einem großen pflegerischen, sozialen und wirtschaftlichen Problem werden kann, wurde intensiv nach geeigneten Methoden zur pränatalen Diagnostik von Mißbildungen geforscht (25, 72), um die Entscheidung über die weitere Schwangerschaftsführung zu beeinflussen.

Patientinnen mit Hydramnion zählen zur Risikogruppe mit fetalen Mißbildungen, welche dann in etwa 45 Prozent der Fälle auftreten (29, 112, 96).

Ebenso gelten, seit 1972 (25), erhöhte Alpha-Fetoprotein-konzentrationen im Fruchtwasser als ein Indikator für Mißbildungen des Feten (4, 6, 11, 18, 25, 26, 27, 30, 31, 36, 39, 51, 53, 54, 56, 58, 62, 65, 69, 70, 75, 85, 86, 90, 92, 94, 97, 99, 120, 134, 138, 144, 145, 146).

Um zu erfahren, ob die Kenntnis erhöhter AFP-Konzentrationen im Fruchtwasser von Patientinnen, bei denen ein Hydramnion festgestellt wurde, die Zuverlässigkeit der pränatalen Diagnose erhöht, untersuchten wir die Aussagekraft des sonographischen Befundes und, unabhängig davon, die Wertigkeit der Fruchtwasser-AFP-Konzentration zur pränatalen Diagnose fetaler Mißbildungen.

Biochemische und biologische Aspekte des Alpha-1-Fetoproteins zusammenzufassen, unsere Untersuchung darzustellen, ihre Ergebnisse mitzuteilen und zu diskutieren, ist die Aufgabe dieser Arbeit.



2. Die sonographische Untersuchung in der Schwangerenbetreuung

Zur Früherkennung einer Risikoschwangerschaft und zu ihrer weiteren Betreuung hat sich im Rahmen der Vorsorge u.a. die Ultraschalluntersuchung als noninvasive, nicht belastende Untersuchungsmethode (32, 38, 109, 147) als äußerst sinnvoll erwiesen (108, 112). Außer zur Erfassung biometrischer Daten (38) und zur Lokalisation der Plazenta (28, 61) ist sie auch geeignet, schon sehr frühzeitig Fehl- und Mißbildungen des Feten zu erkennen (32, 33, 40, 68, 109, 136). Weitere Entwicklungen in der Ultraschalltechnologie führten zu verbessertem Auflösungsvermögen und zur Darstellung immer kleinerer Einzelheiten (108).

3. Alpha-1-Fetoprotein (AFP)

3.1. Allgemeines

Auf der Suche nach den Ursachen von humanen Krebserkrankungen konnte neben Hinweisen auf die Virusgenese einiger Tumoren auch gezeigt werden, daß viele unterschiedliche Tumortypen tumor-assoziierte Antigene enthalten (Übersicht bei 70). Zu diesen Antigenen gehören auch die carcinoembryonalen, embryo-spezifischen, carcinofetalen oder onkofetalen. Das sind Antigene, die während der Schwangerschaft bei Mensch und Tier in der Plazenta oder in fetalen Organen gebildet werden und nach der Geburt nicht mehr oder nur noch in sehr geringen Konzentrationen nachweisbar sind (5, 11, 64, 70, 144). Nach einer Einteilung von ALEXANDER (5) ordnet man die beim Menschen vorkommenden onkofetalen Antigene, wie z.B. das carcinoembryonale Antigen (CEA) und Alpha-Fetoprotein (AFP) vorwiegend dem tumorassoziierten Antigentyp zu (11, 64).

Die Entdeckung von AFP erfolgte 1956 durch BERGSTRAND und CZAR, die es mittels Papierelektrophorese als ein embryospezifisches, in die Alpha-1-Fraktion wanderndes Globulin im Serum menschlicher Feten darstellten (15).

Aus evolutionsgeschichtlicher Sicht ist das AFP eines der ältesten Serumproteine (8). Alle bisher untersuchten Säugetier-spezies (z.B. Beuteltiere, Nagetiere, Raubtiere Unpaarzeher, Paarzeher, Primaten) synthetisieren ein oder mehrere, dem humanen AFP entsprechende Proteine während der fetalen Entwicklung (47). Ebenso produzieren verschiedene Haifisch- und Vogelarten ein dem Säugetier-AFP ähnliches Plasma-alpha-Globulin (48, 50), so daß der Gedanke naheliegt, ein dem AFP artverwandtes Protein habe schon vor einigen 100 Millionen Jahren bei dem Lebewesen existiert, aus dem sich diese Klassen entwickelt haben (45).

3.2. Physikalische und biochemische Charakteristika

Menschliches AFP ist ein Glykoprotein mit ca. 4 Prozent Kohlenhydratgehalt und elektrophoretischer Alpha-1-Beweglichkeit (8,102). Es besteht aus einer Polypeptidkette mit einem Molekulargewicht von ca. 69 000 (102, 104). Der Sedimentationskoeffizient liegt bei etwa 5 S (102).

Bei der Aminosäuresequenzanalyse lassen sich zwei Ketten mit unterschiedlichen N-terminalen Resten unterscheiden, insofern, als einer Kette N-terminal ein Tripeptid fehlt, woraus gefolgert wird, daß AFP, aus welchen Gründen auch immer, in 2 Hauptformen auftritt, die sich auch durch ihre isoelektrischen Punkte (4.82 und 5.2) unterscheiden (8). Durch Affinitätschromatographie mit Concanavalin A-Agarose gelingt die Trennung von zwei mikromolekularen AFP-Varianten, wobei 2-6 % des fetalen Serum-AFP und 15 - 45 % des Fruchtwasser-AFP nicht mit Concanavalin A reagieren (57, 133).

Erstaunliche Ähnlichkeiten zwischen AFP und Albumin in Bezug sowohl auf die Aminosäuresequenz als auch im Bindungsverhalten anderen Substanzen gegenüber, und die Tatsache, daß ihre Konzentration im fetalen und erwachsenen Serum umgekehrt proportional zueinander ist, führten zu der Annahme, daß diese beiden Proteine entwicklungsgeschichtlich in Beziehung zueinander stehen, bzw. ein gemeinsames Ur-Stammgen haben (1, 77, 102). So vermutet man auch, daß die Aufgabe des AFP im Fetalleben zunächst einmal der Ersatz des Albumins ist, dessen Produktion erst wesentlich später und langsamer anläuft (70).

Die Identität zwischen fetalem und Hepatom- bzw. Teratom-AFP konnte biochemisch und immunologisch nachgewiesen werden (1, 105, 106, 104, 135).

3.3. Methoden zur Mengenbestimmung von AFP

Zur Entdeckung und Mengenbestimmung von AFP aus Serum oder anderen Körperflüssigkeiten wurden mehrere immunologische Verfahren beschrieben (Übersicht bei 92).

Geordnet von niederer zu hoher Empfindlichkeit des Untersuchungsbestecks sind zu nennen: Gel-Immunopräzipitation mit der Empfindlichkeit 0,2 bis 10 mg/L, Agglutination mit der Empfindlichkeit 0,05 bis 0,5 mg/L, Komplementbindung mit der Empfindlichkeit 0,03 mg/L, Immunoautoradiographie mit der Empfindlichkeit 0,002 bis 0,005 mg/L, enzymgebundenes Immunoassay mit der Empfindlichkeit 0,001 bis 0,05 mg/L und Radio-Immunoassay mit der Empfindlichkeit 0,001 bis 0,05 mg/L.

Die Wahl der Untersuchungsmethode hängt zu einem gewissen Maß von der Herkunft der zu untersuchenden Probe ab, aber auch von den vorhandenen technischen Möglichkeiten und der Anzahl der täglich zu untersuchenden Proben. Hat man z.B. Nabelschnurblut, fetales Serum oder Fruchtwasser aus der ersten Hälfte der Schwangerschaft, kann man durchaus eine weniger empfindliche Methode, wie z.B. die mit quantitativer Gel-Immunopräzipitation benutzen; die empfindlichen und hochempfindlichen Meßmethoden zur AFP-Bestimmung sind dann notwendig, wenn man Fruchtwasser aus der zweiten Schwangerschaftshälfte, mütterliches Serum, Seren von gesunden Personen oder von Tumorpatienten zu untersuchen hat, da hier die AFP-Konzentrationen im Bereich Nanogramm/ml liegen.

Während AFP früher meist mit doppelter Immungeldiffusion, gekreuzter Immungeldiffusion oder Immunelektrophorese bestimmt wurde (7, 31, 68, 102, 133, 176), wird heute, der Entwicklung neuerer Techniken entsprechend, im wesentlichen das Radioimmunoassay (36, 83, 162, 171) in verschiedener Modifikation benutzt.

3.4. Vorkommen von AFP

Schon zu dem Zeitpunkt, an dem sich aus dem Entoderm des unteren Vorderdarmabschnittes das Leberdivertikel differenziert (73), also frühestens vom 29. Tag post conceptionem an, kann eine embryonale hepatogene AFP-Produktion beobachtet werden (8, 45). Die zweite Quelle der fetalen AFP-Produktion ist der Dottersack, der vom 32. - 35. Tag post conceptionem an gleiche Mengen an AFP synthetisiert wie die Leber, welche dann bis zur 12. Schwangerschaftswoche auf kaum mehr meßbare Werte hin absinken (48, 59). Ein weiterer Ort embryonaler AFP-Synthese beim Menschen ist der Gastrointestinaltrakt (49), allerdings ist die hier produzierte Menge wesentlich geringer als die aus der Leber (45).

Bei den Tumoren, deren Zellen den AFP-produzierenden aus der Ontogenese entsprechen, im wesentlichen also beim Hepatoblastom, beim primären Leberkarzinom, beim Teratokarzinom und beim endodermalen Sinustumor, einem embryonalen Tumor mit Dottersackanteilen, findet man erhöhte AFP-Konzentrationen (2, 7, 12, 52, 82, 84, 95, 101, 107, 121). Ebenso wurden pathologisch hohe Serum-AFP-Spiegel bei Patienten mit Magenkarzinom beobachtet (67). Für das vermehrte Auftreten von AFP bei entzündlichen Lebererkrankungen wird meist eine Leberregeneration verantwortlich gemacht (1, 103, 148).

3.5. Physiologische AFP-Werte im Serum des Feten, des Neugeborenen und des gesunden, nichtschwangeren Erwachsenen

Die fetalen AFP-Serumkonzentrationen steigen sehr steil von der vierten Schwangerschaftswoche an bis zu ihrem Höhepunkt zwischen der 12. und 14. Schwangerschaftswoche mit 3 - 4 mg/ml, um bis zur 32. bis 34. Schwangerschaftswoche nachgerade exponentiell auf ca. 200 ug/ml wieder abzufallen (s. Abb. 1 ; 41, 46). Danach sinken die AFP-Konzentrationen etwas schneller ab, wahrschein-

lich verursacht durch einen ziemlich abrupten Rückgang der AFP-Produktionsrate (46). Diese bleibt etwa von der 20. bis zur 32. Schwangerschaftswoche gleich (46). Der Abfall der Serumkonzentration erklärt sich aus der disproportionalen Zunahme von Körpergewicht und Körperflüssigkeit (Extrazellulärraum) des Feten (45). Im Nabelschnurserum reifer Feten finden sich Werte von 10 bis 150 $\mu\text{g/ml}$ (45, 74, 92). Postpartal sinkt der AFP-Spiegel in den ersten Lebenswochen mit einer Halbwertszeit von 3 - 4 Tagen (46, 71).

Die Angaben über die Menge des AFP im Serum des gesunden, nicht-schwangeren Erwachsenen sind unsicher und schwanken zwischen 2 und über 40 ng/ml (102, 131). Diese breite Streuung wird auf die Anwendung unterschiedlicher Testmethoden in den verschiedenen Laboratorien zurückgeführt (8), so daß präzise Angaben erst durch die Orientierung der Meßwerte eines jeweiligen Labors an einem gegebenen WHO-Standard gemacht werden können (8).

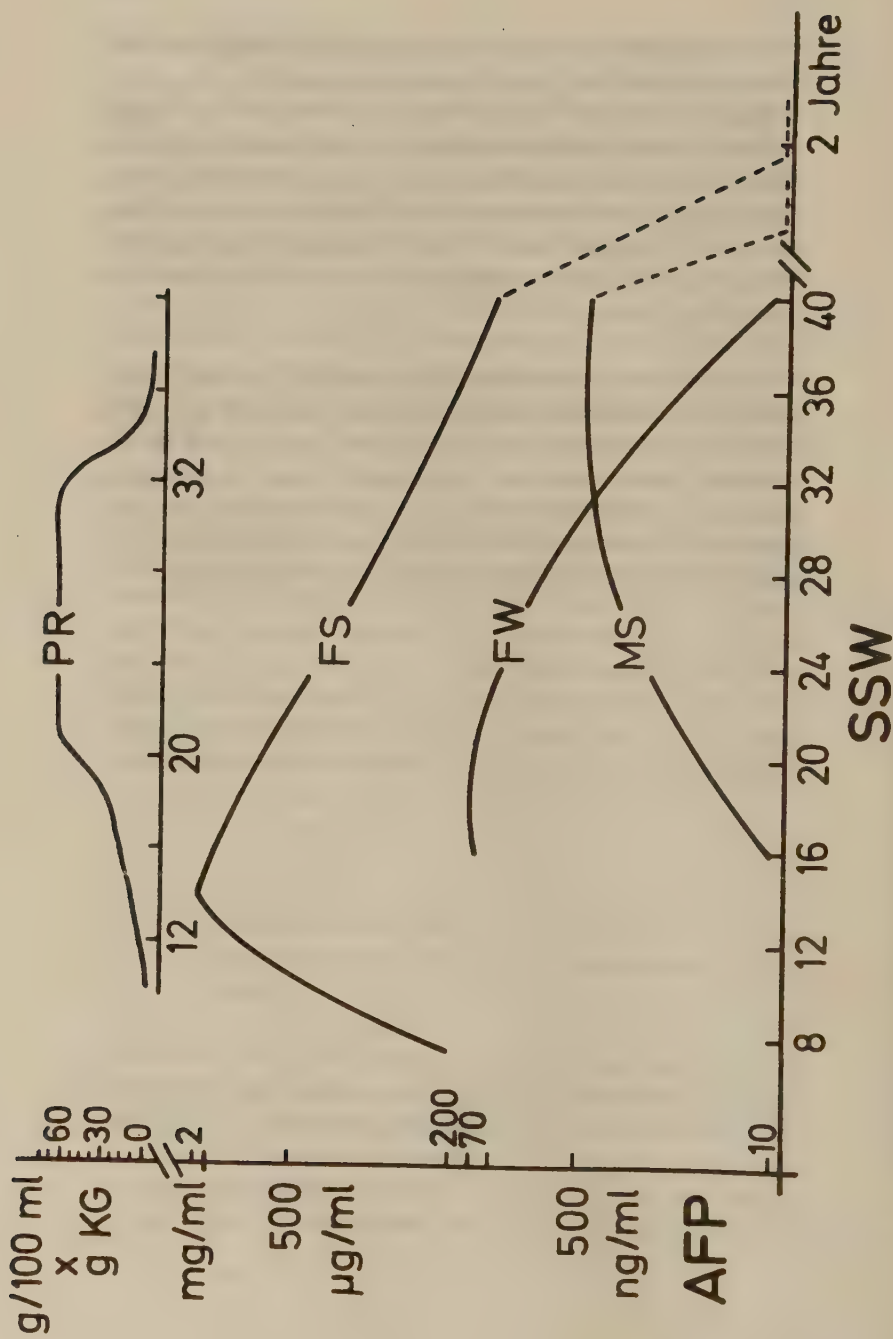


Abb. 1

AFP-Konzentrationen im fetalen Serum (ES) mitwöchentlich

3.6. Von der Norm abweichende AFP-Werte im Serum des Feten, des Neugeborenen und des nichtschwangeren Erwachsenen

Abnormale AFP-Serumwerte im Feten treten bei verschiedenen Schwangerschaftsstörungen auf.

Bei Rh-Inkompatibilität oder Diabetes mellitus der Mutter tendieren sie zu höheren Werten (119), während sie niedriger als normal bei Frauen mit Schwangerschaftstoxikose sind (119, 123). Die Ursache dieser Tatsache ist unbekannt, doch wird vermutet, daß einerseits die Aktivierung hämatopoetischer Zellen in der fetalen Leber bei schwerer Rh-Unverträglichkeit und die relativ unreife fetale Leberfunktion bei der diabetischen Schwangerschaft für die hohen fetalen AFP-Werte verantwortlich ist, während andererseits die Tendenz zu niedrigeren AFP-Werten bei Feten, deren Mutter eine Toxämie durchmachte, die beschleunigte Reifung dieser fetalen Lebern widerspiegelt (137a).

In der Neonatalperiode scheint jede Leberschädigung, gleich welcher Ursache, eine Serum-AFP-Erhöhung zur Folge zu haben. Es wurden statistisch signifikant höhere AFP-Levels gefunden bei Leberstauungen durch kongenitale Herzvitien, bei neonataler Hepatitis und bei biliärer Atresie (7, 148).

In der Kindheit wurden AFP-Erhönungen bei Ataxia telangiectatica (141) und hereditärer Tyrosinose (14) beobachtet. Allerdings zeigte weder eine andere Immunerkrankung, noch eine andere kongenitale Lebererkrankung oder Glykogenspeicherkrankheit eine AFP-Erhöhung (8). Ob auch bei der zystischen Fibrose erhöhte AFP-Werte auftreten, ist noch umstritten (34, 66, 101).

Beim Erwachsenen können bei allen nichtmalignen Lebererkrankungen erhöhte AFP-Werte auftreten (1, 9, 70, 91). Bei den schon unter 3.4. erwähnten Tumoren wurden z. T. exzessive AFP-Spiegel gefunden (11, 11, 82, 84).

3.7. Fruchtwasser-AFP

3.7.1. AFP im Fruchtwasser

Der größte Eiweißanteil im Fruchtwasser entstammt dem mütterlichen Kreislauf (29), doch ist das im Fruchtwasser enthaltene AFP ausschließlich fetalen Ursprungs (119). Physiologischerweise gelangt es vor allem mit dem Urin aber auch mit Mekonium in das Fruchtwasser (46, 124). Es lassen sich daher im fetalen Serum und dem Fruchtwasser unterschiedliche AFP-Konzentrationen nachweisen (74).

3.7.2. Physiologische Fruchtwasser AFP-Werte

Zwischen der 14. und 16. Schwangerschaftswoche ist die AFP-Konzentration im Fruchtwasser am höchsten und liegt zu diesem Zeitpunkt zwischen 25 - 70 mg/L, um anschließend im weiteren Verlauf der Schwangerschaft entsprechend der Serumkonzentration abzufallen (s. Abb. 1; 25, 36, 92, 99). Der Konzentrationsgradient zwischen fetalem Serum und Fruchtwasser beträgt etwa 200 zu 1 (25, 123). Die breit gestreuten Messergebnisse sind auch hier verursacht durch die Benutzung von unterschiedlichen Standards und Methoden (92).

3.7.3. Fetale Zustände, bei denen erhöhte AFP-Fruchtwasser-Konzentrationen erwartet werden

Die verschiedensten Arbeiten bestätigten die Erstbeobachtung von BROCK und SUTCLIFF (25), daß bei fetalen Neuralrohrdefekten die Fruchtwasser-AFP-Konzentration erhöht ist (6, 19, 20, 22, 24, 26, 31, 37, 39, 56, 76, 80, 94, 99, 115, 144). Die Ursache hierfür ist höchstwahrscheinlich ein Verlust von fetalem Serum und cerebrospinaler Flüssigkeit oder eine Eiweißtranssudation

aus den freiliegenden Blutgefäßen in das umgebende Fruchtwasser (17). Insbesondere die Tatsache, daß die Fruchtwasser-AFP-Konzentrationen bei der sog. geschlossenen Spina bifida gewöhnlich im Normbereich liegen, spricht für diese Annahme (92).

Unter der Vorstellung, daß die Miktion des gesunden Feten die größte Quelle für AFP im Fruchtwasser ist, es andererseits aber durch das fetale Schlucken und Digestion wieder reduziert wird, hat BROCK (17) für das Auftreten von abnormal hohen AFP-Werten im Fruchtwasser neben dem oben schon erwähnten Verlust von fetalem Serum und cerebrospinaler Flüssigkeit sowie der Transsudation von Eiweiß aus freiliegenden Blutgefäßen bei den Krankheitsbildern der neuralen Dysraphie und Verschlüßstörungen der Bauchwand noch die fetale Proteinurie bei kongenitaler Nephrose (62, 89, 124, 129) und ungenügendes fetale Schlucken und Verdauen bei Mißbildungen des Orogastrointestinaltraktes (Oesophago-, Duodenal- und Anorectalatresie) und Anencephalus (17, 122, 123, 143) verantwortlich gemacht.

Weitere Mißbildungen, bei deren Auftreten erhöhte Fruchtwasser-AFP-Spiegel beobachtet wurden, waren Hydrocephalus (130), Fallot'sche Tetralogie (119), andere Herzmißbildungen (58, 85), Sacrococcygealteratom (111), Turner Syndrom (116), Hamartom (58), Epignathus (85) und idiopathische Polyneuropathie mit progressiver spastische Paraplegie (58).

Ebenso kann es beim drohenden Erstickungszustand des Feten oder einem intrauterinen Fruchttod zu erhöhten Fruchtwasser-AFP-Werten kommen (126, 127).

Schließlich wurden noch bei schwerer Rhesusunverträglichkeit erhöhte AFP-Konzentrationen im Fruchtwasser beschrieben (16, 127, 145).

3.8. AFP-Werte im Serum der Schwangeren und der jungen Mutter

Erhöhte AFP-Serumkonzentrationen bei Schwangeren dürften ihre Ursache in der Bildung von AFP in der fetalen Leber und seiner schnellen Diffusion in den mütterlichen Kreislauf haben (109, 125). Dies ist zu vermuten wegen der signifikanten Korrelation ($r = 0.615$) zwischen fetalen und mütterlichen AFP-Spiegeln zum Geburtstermin (119). AFP gelangt vermutlich durch direkten fetomaternalen Transfer diaplazentar in den mütterlichen Kreislauf (120). Allerdings kann auch ein mütterlicher Beitrag zu den in der Schwangerschaft ansteigenden AFP-Spiegeln im mütterlichen Serum nicht ausgeschlossen werden, der mit den hormonellen Veränderungen während einer Schwangerschaft zusammenhängen könnte (92, 128).

Die mütterliche Serum-AFP-Konzentration steigt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer allmählich an und erreicht zwischen der 27. Schwangerschaftswoche und dem Geburtstermin den Höhepunkt mit approximativ 500 ng/ml (s. Abb. 1; 8, 70, 92). Postpartal, bzw. nach einem Abort sinkt der mütterliche AFP-Spiegel mit einer Halbwertszeit von 4 bis 6 Tagen (125).

Im übrigen wurde trotz der Antigenexposition des AFP im mütterlichen Serum noch kein dagegengerichteter natürlicher Antikörper entdeckt (125), so daß eine lebenslange Immuntoleranz oder Immunsuppression gegen fetales AFP bei der Mutter bestehen müßte (8). Allerdings gaben tierexperimentelle Untersuchungen zu der Vermutung Anlaß, daß einige kongenitale Mißbildungen und Aborte beim Menschen durch mütterliche Isoimmunisierung gegen AFP bedingt sein könnten (132).

Außer den oben schon beschriebenen Bedingungen, die eine AFP-Erhöhung im fetalen Serum bzw. im Fruchtwasser herbeiführen, und somit ihren Niederschlag auch in einer Veränderung der mütterlichen Serum-AFP-Werte finden, kann noch eine Mehrlingschwangerschaft (43) und drohender Abort (44, 93) erhöhte mütterliche AFP-Spiegel herbeiführen.

3.9. Klinische Bedeutung von AFP

Im Wesentlichen liegt die klinische Bedeutung von AFP-Bestimmungen im Rahmen der Tumorthherapie weniger in der Früherfassung AFP-produzierender Tumoren als vielmehr in der Kontrolle des Therapieerfolges zur postoperativen Entdeckung von Residualtumoren, Rezidiven und Metastasen (64, 70).

Zweifellos ist jedoch die Hauptindikation zur Bestimmung des AFP während der Schwangerschaft in der Diagnostik einer fetalen Mißbildung im Bereich der Neuralleiste zu sehen (25, 65, 69, 139). Die Probleme der Serumdiagnostik und damit die Frage nach einem generellen Screening im Rahmen der Schwangerenvorsorge werden allerdings noch diskutiert (42, 139, 140).

4. Eigenes Untersuchungsgut und Methodik

4.1. Die Patientinnen

Im Zeitraum Anfang 1969 bis Mitte 1980 wurde bei insgesamt 20 Patientinnen mit Hydramnion aus der Schwangeren-Ambulanz der I. Universitäts-Frauenklinik München die Wertigkeit des sonographischen Befundes und die der Fruchtwasser-AFP-Konzentration zur pränatalen Diagnose fetaler Mißbildungen untersucht. Hinweise auf ein Hydramnion ergaben sich im Rahmen der routinemäßigen Schwangerschaftsbetreuung nach den Mutterschaftsrichtlinien aus der Anamnese, der klinischen und schließlich der sonographischen Untersuchung.

Bei allen Patientinnen wurde das Hydramnion zwischen der 25. und 36. Schwangerschaftswoche festgestellt.

Über das Gestationsalter bestanden keine Unklarheiten, ebenso konnte eine diabetische Stoffwechsellage als mögliche Ursache des Hydramnion in allen Fällen ausgeschlossen werden.

Alle Patientinnen wurden einer ausführlichen Ultraschall-Diagnostik zugeführt (VIDOSON-Gerät der Fa. SIEMENS, Ultraschallgerät der Fa. TOSHIBA) mit dem Ziel, Anhaltspunkte für fetale Mißbildungen zu finden.

Bei einem zweifelhaften Ergebnis dieser Untersuchung wurde eine Amniofetographie angeschlossen. Hierzu injiziert man öliges und wasserlösliches Kontrastmittel in die Amnionhöhle. Wir verwendeten Lipiodol Ultra-Fluid (Fa. BYK GULDEN, Konstanz) und Conray 70 (Fa. BYK GULDEN, Konstanz). Durch Verbindung des öligen Kontrastmittels mit der Vernix caseosa und durch Verteilung des wasserlöslichen Kontrastmittels im Fruchtwasser entsteht im angefertigten Röntgenbild eine positive und negative Darstellung des Feten (110).

4.2. Bestimmung und Wertung von AFP im Fruchtwasser

4.2.1. Gewinnung des Fruchtwassers

Die Gewinnung des Fruchtwassers erfolgt durch transabdominale Punktion der Amnionhöhle.

Bis 1971 wurde die Lokalisation der Plazenta durch die Plazenta-szintigraphie mit Technitium (Radiologisches Institut der Universität München), danach mit Hilfe der Sonographie (VIDOSON-Gerät der Fa. SIEMENS, Ultraschallgerät der Fa. TOSHIBA) durchgeführt. Seit 1976 punktieren wir die Fruchtwasserhöhle unter Sichtkontrolle mit Ultraschall wie von JONATHA (61) angegeben (28).

Vor der Amnionpunktion werden den Patientinnen 10 mg Diazepam zur Sedierung verabreicht. Unter sterilen Kautelen wird die Punktionsstelle im Bereich der Bauchhaut festgelegt und nach Lokalanästhesie mit 1 %-iger Scandicain-Lösung die Cutis mit einer Lanzette durchtrennt, um bei der nun folgenden Punktion der Fruchtwasserhöhle das Einschleppen von Hautkeimen zu vermeiden. Nun erfolgt die Amnionpunktion, wobei zwischen 5 und 75 ml Fruchtwasser gewonnen werden (28).

In keinem Fall war makroskopisch dem Punktat Blut beigemischt. Eine laborchemische Routinekontrolle auf HbF wurde nicht durchgeführt.

4.2.2. Bestimmung von AFP

Die gewonnene Fruchtwasserprobe wird 15 Minuten bei 10 000 g zentrifugiert und der Überstand mit AFP-freiem Verdünnungsserum (BEHRING Werke AG, Marburg) im Verhältnis 1 zu 100 verdünnt.

Der AFP-Gehalt der verdünnten Fruchtwasserprobe wurde radioimmunologisch mit handelsüblichen Reagenzien (RIA-GNOST^R AFP, BEHRING Werke AG, Marburg) bestimmt.

Die Trennung der gebundenen von der freien Radioaktivität erfolgte durch Fällung mit auf 0 bis +6⁰ C gekühlter Polyäthylenglykol-Lösung, anschließendem Zentrifugieren bei +4⁰ C und 1 000 g sowie Absaugen des Überstandes.

Die Radioaktivität des Präzipitates wurde 1 Minute im ¹²⁵J-Kanal eines automatischen Gammazählers (Fa. BERTOLD und FRIESEKE, Gammazint 5300) gemessen. Die Ergebnisse wurden nach dem Spline-Approximationsverfahren berechnet (81).

Die Standards des RIA-Gnost^R AFP sind indirekt gegen den WHO-Standard 72-225 kalibriert und in internationalen Einheiten angegeben; sie können nach Multiplikation mit dem Faktor 1.5 in Nanogramm Behring Werke AFP/ml ausgedrückt werden.

4.3. Charakteristik der AFP-Bestimmungsmethode

Sensitivität: Die untere Nachweisgrenze ($B_0 \pm 3 S$) lag bei 3 ng/ml.

Spezifität: Kreuzreaktionen des AFP-Antikörpers mit anderen Proteinen sind nicht bekannt.

Qualitätskontrolle: Der Interassy-Variationskoeffizient betrug 8 %.

4.4. Der Referenzbereich des AFP-Gehaltes im Fruchtwasser im letzten Schwangerschaftsdrittel

Zur Erstellung eines eigenen Referenzbereiches im letzten Schwangerschaftsdrittel wurde von 36 Rh-negativen Schwangeren mit positiven Antikörpern, deren Kinder sich postpartal als Rh-negativ erwiesen, zwischen der 25. und 36. Schwangerschaftswoche aus 115 Fruchtwasserproben die AFP-Fruchtwasserkonzentration ermittelt. Es wurden jeweils die Werte eines Zeitraumes von 2 Schwangerschaftswochen, beginnend mit der 24. und 25. Schwangerschaftswoche bis zur 38. und 39. Schwangerschaftswoche zusammengekommen. Die Werte im jeweiligen Zeitraum erwiesen sich annähernd log-normal verteilt, weswegen der Mittelwert und die zweifache Standardabweichung nach der logarithmischen Transformation ermittelt und der Bereich Mittelwert plus 2-fache Standardabweichung als Referenzbereich definiert wurde (30). Er ist in der Abb. 2 dargestellt und in den weiteren entsprechenden Abbildungen den Meßwerten schraffiert unterlegt.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem BASIC-BASIC-Computer B2-Wang 2200 der WANG-Laboratories GmbH.

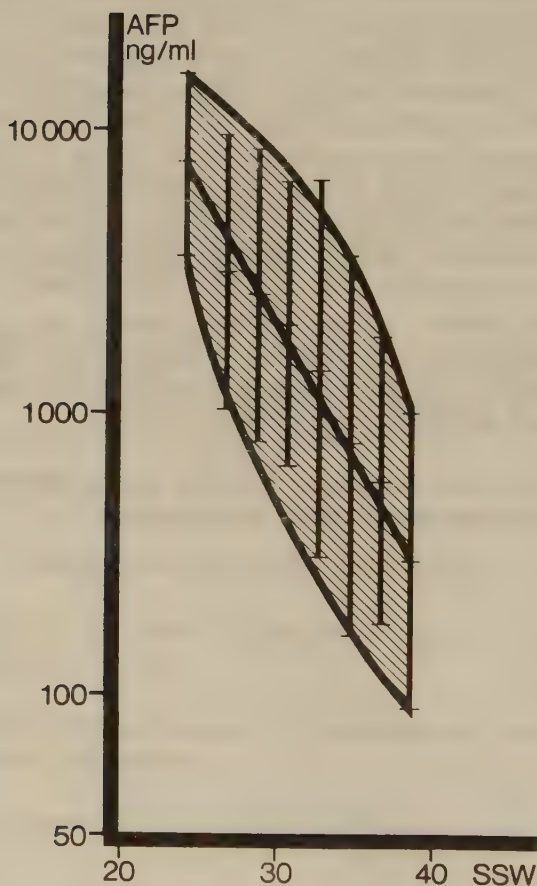


Abb. 2 Mittelwerte und zweifache Standardabweichung der AFP-Konzentration im Fruchtwasser von 36 gesunden Rh-negativen Kindern als REFERENZBEREICH. N = 115 FW-Proben (nach 27).

Tabelle 1: Untersuchungsergebnisse von 20 Schwangerschaften mit Hydramnion zwischen der 25. und 36. Schwangerschaftswoche

Pat.	SSW.	US	Amniofetographie	AFP im FW ng/ml	p.p.-Befund
S.M.	28	o.B.	-	3900	o.B.
D.U.	30	o.B.	o.B.	700	o.B.
P.R.	35	o.B.	-	700	o.B.
F.A.	35	o.B.	o.B.	600	o.B.
T.Z.	35/36	o.B.	-	700/600	o.B.
A.M.	36	o.B.	-	800	o.B.
M.J.	25	Hydrozeph.	-	4700	Hydrozephalus
F.S.	29	Thorakopagus	Thorakopagus	4100	Thorakopagus
T.V.	30	o.B.	o.B.	2100	Hydronephrose bds.
S.S.	30	o.B.	o.B.	2100	Hypoplasie d. Lunge Herzgefäßmibild.
H.M.	32	Hydrozeph.	Hydrozeph.	3900	Hydrozephalus gedeckte Meningo- myelozele
S.A.	32	o.B.	-	2600	gedecktes Teratom im HWS-Bereich
A.O.	33	o.B.	-	1760	Herzmibildung
A.D.	35	o.B.	-	600	Hydrops universalis, spast. Schädigung
H.A.	28	o.B.	o.B.	13900	o.B.
E.O.	28	Tu.LWS	Tu.LWS	25000	Spina bifida LWS Meningomyelozele HWS
B.C.	28	o.B.	-	32000	Hamartom d. Lunge
H.P.	30	Tu.Bauchwand	Tu.Bauchwand	73000	Omphalozele Meningomyelozele HWS
K.L.	33	Tu.HWS Thorax ?	-	9000	okzipit. Enzephalozele Omphalozele Thoraxdefekt
F.B.	34	Tu.LWS	o.B.	5600	gedeckte Meningo- myelozele, Sphincter- ani-Lähmung, Rektum- Prolaps

5. Ergebnisse

5.1. Übersicht über die 20 Schwangerschaften

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Untersuchungsergebnisse der 20 Schwangerschaften mit Hydramnion zwischen der 25. und 36. Schwangerschaftswoche.

Abb. 3 zeigt die AFP-Konzentration im Fruchtwasser der untersuchten Schwangerschaften gegen die jeweilige Schwangerschaftswoche log/lin aufgetragen mit schraffiert untergelegtem Referenzbereich.

5.2. Patientinnen mit Hydramnion mit normaler AFP-Konzentration im Fruchtwasser (N=14)

Bei 14 der 20 Patientinnen lagen die gemessenen AFP-Konzentrationen in dem für die jeweilige Schwangerschaftswoche gültigen Normbereich.

5.2.1. Unauffällige Kinder (N=6)

In 6 Fällen mit der jeweiligen Schwangerschaftswoche entsprechend normaler AFP-Fruchtwasserkonzentration (siehe Tab. 1, Abb. 4) bestätigten sich postpartal die während der Schwangerschaften erhobenen unauffälligen sonographischen Befunde (S.M., D.U., P.R., F.A., T.Z., A.M.). Es wurden 6 klinisch gesunde Kinder geboren.

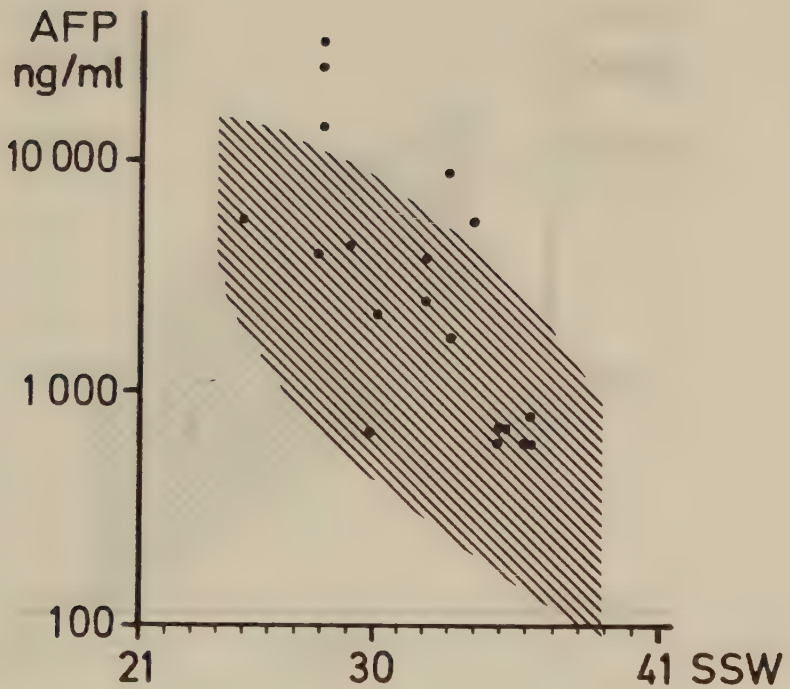


Abb. 3 AFP-Konzentrationen im Fruchtwasser der untersuchten Schwangerschaften mit Hydramnion. Referenzbereich schraffiert.

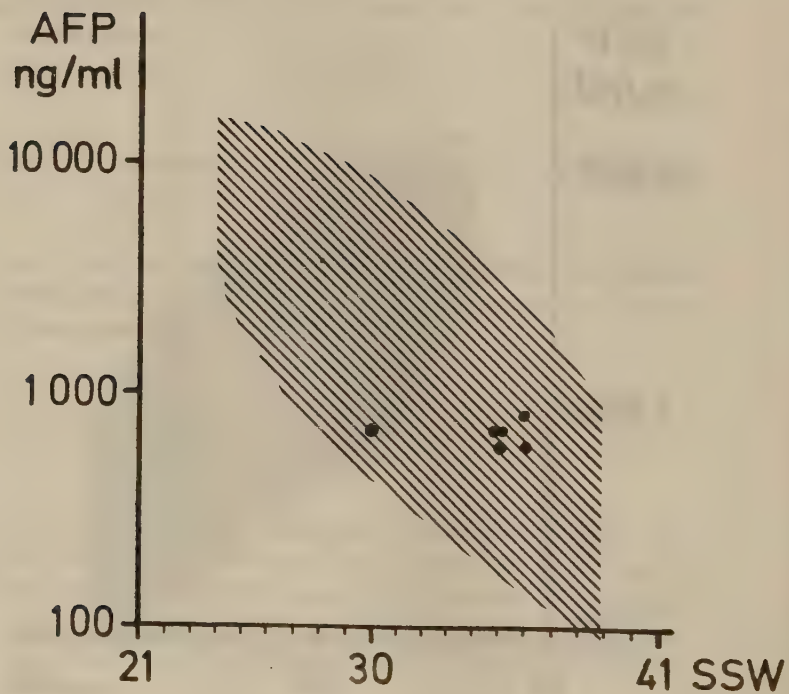


Abb. 4 Normale AFP-Konzentrationen im Fruchtwasser zu 6 unauf-
fälligen Kindern (siehe 5.2.1.).
Referenzbereich schraffiert.

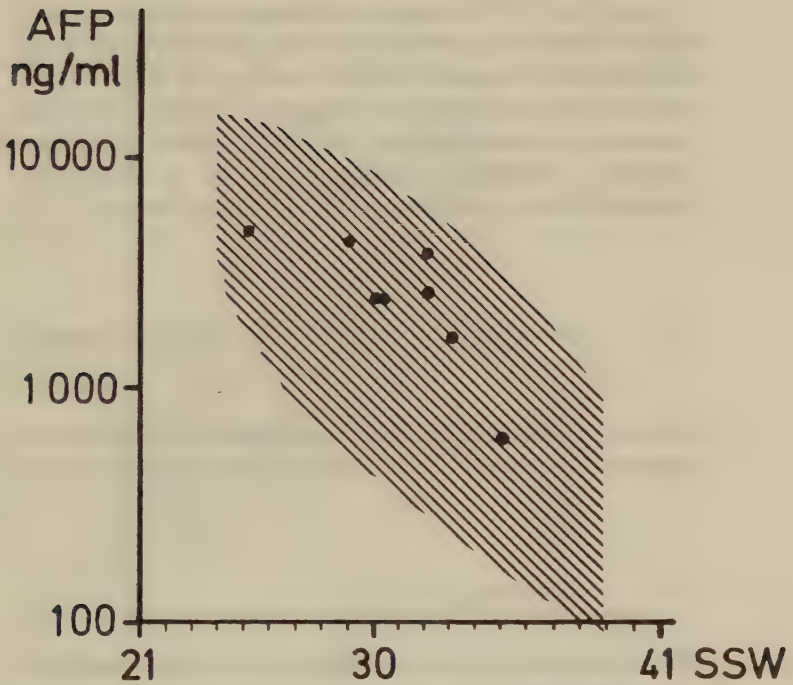


Abb. 5 Normale AFP-Konzentrationen im Fruchtwasser zu 8 mißgebildeten Kindern (siehe 5.2.2.).
Referenzbereich schraffiert.

5.2.2. Mißgebildete Kinder (N=8)

In 8 Fällen mit normaler AFP-Konzentration im Fruchtwasser fanden sich postpartal unterschiedliche kindliche Mißbildungen (siehe Tab. 1, Abb. 5).

Nur in 3 Fällen (M.J., F.S., H.M.) konnte die Diagnose bereits während der Schwangerschaft durch den Ultraschallbefund gestellt werden (Hydrozephalus (N=2), Thorakopagus (N=1)).

In den übrigen 5 Fällen konnte die Diagnose im Laufe der Schwangerschaft weder sonographisch noch durch eine fakultativ durchgeführte Amniofetographie gestellt werden, was sich zum Teil durch die Art der kindlichen Mißbildung erklärt (beidseitige Hydronephrose, Hypoplasie der Lunge mit Applasie der Arteria pulmonalis, walnußgroßes gedecktes Teratom im HWS-Bereich, Transposition der großen Herzgefäße, spastische Lähmung).

5.3. Patientinnen mit Hydramnion mit erhöhter AFP-Konzentration im Fruchtwasser (N=6)

Bei 6 der 20 Patientinnen lagen die bestimmten Fruchtwasser-AFP-Konzentrationen zum Teil extrem über dem Referenzbereich.

5.3.1. Unauffälliges Kind (N=1)

Trotz ausgeprägtem Hydramnion und einem für die 28. Schwangerschaftswoche erhöhtem Gehalt an AFP im Fruchtwasser fand man bei M.A. nach der Geburt in der 30. Schwangerschaftswoche keinen Hinweis für eine kindliche Mißbildung. Diese Diagnose konnte auch schon während der Schwangerschaft sonographisch und durch die Amniofetographie vermutet werden (siehe Tabelle 1 und Abb. 6).

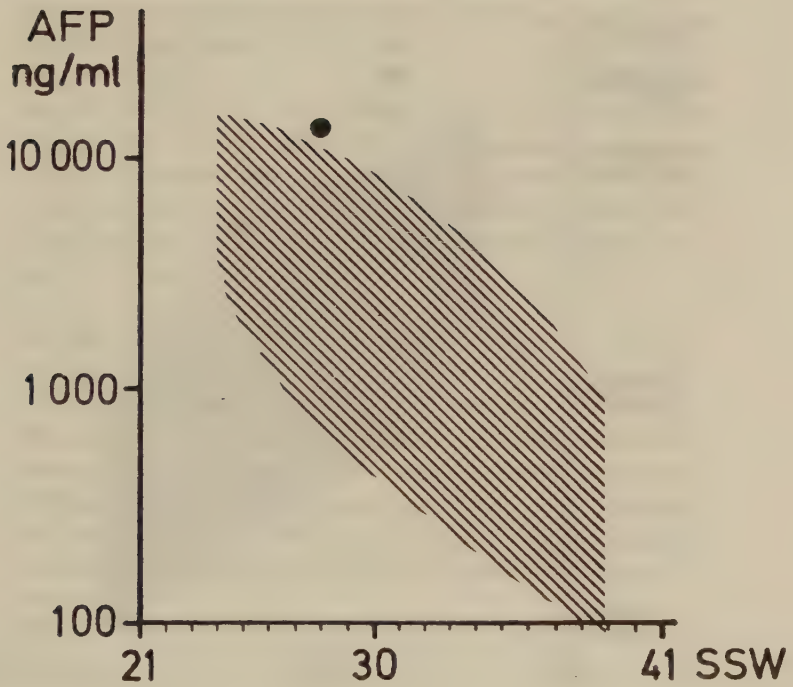


Abb. 6 Erhöhte AFP-Konzentration im Fruchtwasser zu 1 unauffälligen Kind (s. 5.3.1.).
Referenzbereich schraffiert.

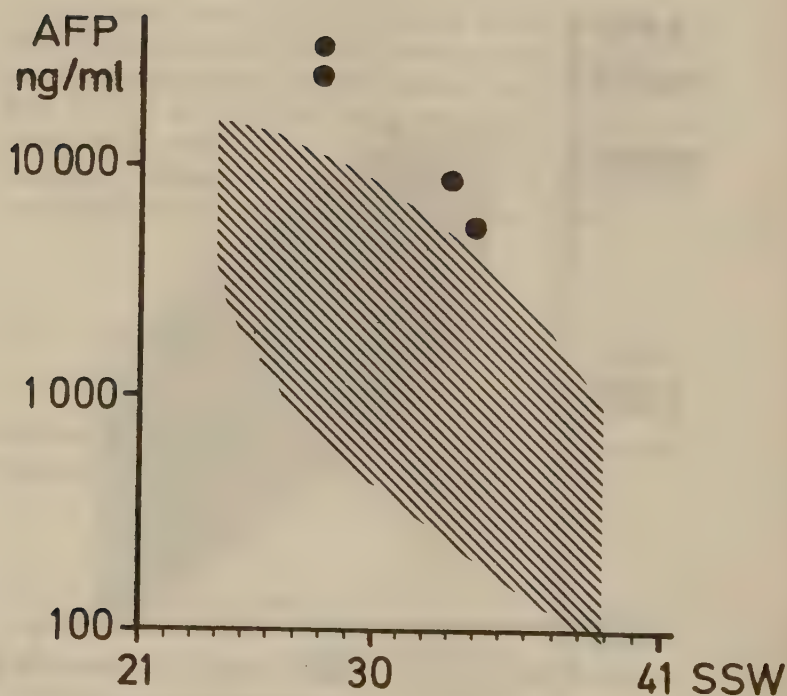


Abb. 7 Erhöhte AFP-Konzentration im Fruchtwasser zu 5 miß-
gebildeten Kindern (siehe 5.3.2.).
Referenzbereich schraffiert.

Dennoch verstarb das Kind 5 Tage post partum am respiratory distress syndrom. Auch die Sektion, bei der die typischen hyalinen Membrane nachgewiesen wurden, erbrachte keinen Anhalt für eine kindliche Mißbildung.

5.3.2. Mißgebildete Kinder (N=5)

In 5 Fällen mit erhöhter AFP-Konzentration im Fruchtwasser fanden sich postpartal unterschiedliche kindliche Mißbildungen (siehe Tabelle 1, Abb. 7).

3 Kinder (E.O., H.P., R.L.) zeigten offene Spaltbildungen des Neuralrohres, 2 davon zusätzlich eine Omphalozele. Bei einem Kind (F.B.) bestand eine gedeckte Meningomyelozele. Diese Mißbildungen waren in allen Fällen schon während der Schwangerschaft sonographisch und zum Teil durch Amniofetographie diagnostiziert worden.

Bei einer Patientin (B.C.) mit massiv ausgebildetem Hydramnion und für die entsprechende Schwangerschaftswoche stark erhöhter AFP-Konzentration im Fruchtwasser konnte sonographisch kein Hinweis für eine kindliche Mißbildung gefunden werden. Nachdem das Hydramnion durch Ablassen von 1,5 l Fruchtwasser verringert worden war, kam es 24 Stunden später zum intrauterinen Fruchttod. Die Sektion des Kindes erbrachte eine 4x6x4 cm großes Hamartom der rechten Pleurahöhle, welches keine Verbindung zum Bronchialsystem hatte.

6. Diskussion

6.1. Die antenatale Erkennung fetaler Mißbildungen

Angeborene Mißbildungen sind eine häufige Ursache perinataler und kindlicher Mortalität (55). Bei der Durchsicht von ca. 190 000 Geburten wurde festgestellt, daß sich 60 % aller Mißbildungen rekrutieren aus: Polydaktylie, Klumpfuß, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Herzfehler, Spina bifida, Hydrocephalus, Mongolismus und Anencephalus (zitiert nach 28).

Der Schweregrad der jeweiligen Mißbildungen ist also durchaus unterschiedlich. Für die pränatale Erkennung ist er dann von Bedeutung, wenn die Mißbildung mit einem postnatalen Leben nicht vereinbar ist, zu frühem Tod oder dauernder Behinderung führt.

Bei schweren Mißbildungen, wie es z.B. die neuralen Verschlüßstörungen darstellen, haben zwar geeignete Operationsverfahren und intensive Betreuung die Überlebenschancen dieser mehrfach behinderten Neugeborenen verbessert, doch führen die häufig verbleibenden Funktionsstörungen im Bereich des Urogenitaltraktes, des Enddarms und der Muskulatur der unteren Extremitäten zu ausgeprägten pflegerischen, sozialen und ökonomischen Problemen (144).

Schließlich besteht ein deutlich erhöhtes Wiederholungsrisiko von 2 - 5 % nach vorausgegangener Geburt eines Kindes mit einer der oben aufgeführten Mißbildungen bei leerer Familienanamnese (19, 29, 35).

Verständlicherweise wurde deshalb intensiv nach geeigneten Methoden geforscht, die in der antenatalen Periode verlässliche Aussagen über den Zustand des Feten bzw. den Schweregrad seiner Mißbildungen machen können (25, 72, 86, 144).

Der erste und wichtigste Anhaltspunkt ist meist die Anamnese (27); von den klinischen Untersuchungen können das Hydramnion

oder das Oligodramnion als Anhaltspunkt für eine Mißbildung dienen (29).

6.1.1. Hydramnion

Von einem Hydramnion spricht man, wenn das Fruchtwasservolumen einen Mittelwert von 100 - 150 % übersteigt (29), am Ende der 40. Schwangerschaftswoche also 2 l oder mehr beträgt (112).

Das Hydramnion, das in 0,5 - 1,5 % aller Schwangerschaften auftritt (96, 98) gilt seit jeher als Hinweis auf eine mögliche fetale Mißbildung (98, 108), wenn mögliche mütterliche Ursachen wie Diabetes mellitus, Nephropathien, Toxämien, Lues oder Rh-Inkompatibilität ausgeschlossen worden sind (29).

In bis zu 45 % der Fälle muß dann mit einer Mißbildung der Frucht gerechnet werden (HINSELMANN et al. 1970, zitiert nach 29), die gewöhnlich in Ösophagus-Atresien, Tracheobronchialfisteln, Duodenalatresien, Darmaplasien und Neuralrohrdefekten besteht (29, 96, 112). Allerdings bleibt die Ursache eines Hydramnions in etwa einem Drittel der Fälle ungeklärt (98).

Mit Ultraschall und auch röntgenologisch mit der Amniofetographie läßt sich die klinische Diagnose eines Hydramnions bestätigen (108, 110).

6.1.2. Ultraschall

Seit die Ultraschalluntersuchung in die geburtshilfliche und gynäkologische Befunderhebung eingeführt wurde (38), hat sie sich zum wichtigsten noninvasiven Untersuchungsinstrument entwickelt (147).

Bei allen Risikoschwangerschaften gehört die Ultraschalluntersuchung zum Leistungskatalog des Mutterschaftsvorsorgeprogramms (112).

Im Rahmen der Diagnostik fetaler Mißbildungen kann die Ultraschalluntersuchung verschiedentlich von Wichtigkeit sein:

Einmal lassen sich sehr frühzeitig in der Schwangerschaft fetale Mißbildungen erkennen (32), so daß Ultraschalluntersuchungen spätestens in der 12. Schwangerschaftswoche empfohlen werden (68). Beschrieben wird die frühzeitige Diagnose von Anencephalus, Hydrocephalus, Spina bifida, Meningozele, Encephalozele, Mikrocephalie, Omphalozele, Gastroschisis, fetaler Aszites, intestinale Atresien, renale Dysplasien und Agenesien sowie skelettale Mißbildungen (33, 68, 108, 109). Allerdings lassen sich mit der Ultraschalluntersuchung lediglich 20 bis maximal 40 % der Mißbildungen diagnostizieren, die bei Schwangerschaften mit Hydramnion auftreten (29, 31).

In unserer Untersuchungsreihe wurden bei 5 (T.V., S.S., S.A., A.O., B.C.) von 20 Patientinnen (= 20 %) ein unauffälliger Befund erhoben, bei deren Kindern postpartal Mißbildungen festgestellt werden mußten (siehe Tab. 1).

Zum Zweiten ist die Ultraschallsicht mittlerweile ein unentbehrliches Hilfsmittel, um vor einer erforderlichen Amniozentese die Plazenta und den Feten lokalisieren und somit eine sichere Punktion ausschließlich der Amnionhöhle gewährleisten zu können (28, 61). Denn Fruchtwasser, welches mit mütterlichem oder gar fetalem Blut kontaminiert ist, führt zu unbrauchbaren Untersuchungsergebnissen (3, 6, 33). Außerdem werden die Risiken der Amniozentese durch Ultraschallsicht auf ein Minimum reduziert (28).

Drittens lassen sich Widersprüche zwischen der klinisch erfaßten Uterusgröße und dem vermuteten Schwangerschaftsalter dann klären, wenn durch die Ultraschalluntersuchung eine Mehrlingschwangerschaft, Myome, Ovarialtumoren oder pathologische Fruchtwasservolumina entdeckt werden können (108, 109).

Schließlich dient der Ultraschall in Kombination mit AFP-Konzentrationen, seien sie aus dem mütterlichen Serum oder dem Fruchtwasser gemessen, der Interpretation der Laboratoriumsdiagnostik.

Bevor bei erhöhten AFP-Konzentrationen eine fetale Mißbildung angenommen wird, sollte ausgeschlossen werden, daß es sich um einen falsch pathologischen Wert handelt. Beispielsweise läßt sich eine erhöhte AFP-Konzentration dann als falsch einordnen, wenn durch Ultraschall eine Mehrlingsschwangerschaft sichtbar gemacht wurde (43, 60, 108).

Außerdem können mit der sonographischen Erfassung biometrischer Parameter gemessene AFP-Werte hinsichtlich ihrer Wertigkeit sicherer eingeordnet werden: Durch den steilen Abfall der AFP-Konzentration im Fruchtwasser kann im mittleren und letzten Drittel der Schwangerschaft die Fruchtwasserdiagnostik zu Fehlern führen (56, 87, 128), denn eine Verschiebung des rechnerischen Gestationsalters um lediglich 4 Wochen könnte einen in der 28. Schwangerschaftswoche gewonnenen noch normalen AFP-Wert, der in Wirklichkeit der 32. Schwangerschaftswoche zugeordnet werden muß, pathologisch erscheinen lassen (siehe Abb. 8).

In unserer Untersuchungsreihe bestanden über das Gestationsalter keine Unklarheiten.

6.1.3. AFP

Ein Ergebnis der grundlegenden Arbeit von BROCK und SUTCLIFFE (25) ist, daß seither viele Arbeitsgruppen der Frage nachgingen, inwieweit AFP zur Erkennung fetaler Mißbildungen von Bedeutung ist.

Bei pathologischer, bzw. Risikoschwangerschaft kommt es im Zusammenhang mit einem "fetal-distress-syndrome" zu einem signifikanten AFP-Konzentrationsanstieg (125, 126). Weiter wurden bei intrauterinem Fruchttod (116, 126), Ösophagusatresie (118, 122), kongenitalem nephrotischen Syndrom (13, 62, 100), Fehlbildungen

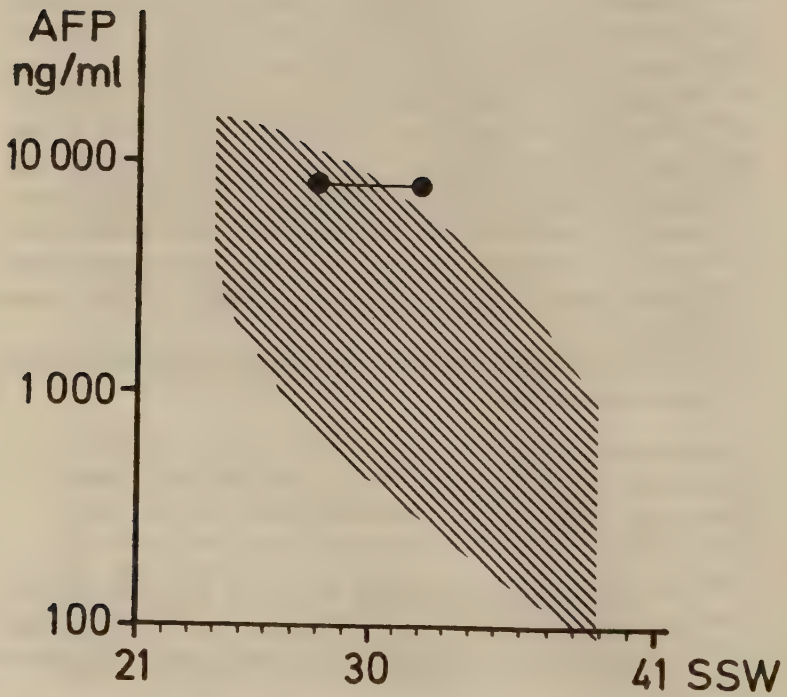


Abb. 8 Die gleiche AFP-Konzentration im Fruchtwasser hat zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedliche Wertigkeit. Referenzbereich schraffiert.

des Trophoblasten (63), Tyrosinämie (14), Omphalozele (26, 89, 121), Sacrococcygealteratom (111), Duodenalatresie (79, 143), Falott'sche Tetralogie (119), anderen Mißbildungen am Herzen (58, 85), Hydrocephalus (130), zystischer Fibrose (34, 66), Trisomie 18 (54), Turner Syndrom (59, 114), Ataxia teleangiectatica (141), Epignathus (85), idiopathischer Polyneuropathie mit progressiver spastischer Paraplegie (58) und bei großem Hamartom (58) zum Teil stark erhöhte AFP-Spiegel beobachtet.

Inwieweit und ab welchem Schweregrad eine Rh-unverträgliche Schwangerschaft erhöhte AFP-Werte zeigt, ist noch nicht eindeutig geklärt (16, 27, 30, 127, 145).

Im Zusammenhang mit erhöhten AFP-Konzentrationen haben fetale Mißbildungen der Neuralleiste klinisch die größte Bedeutung (4, 19, 20, 21, 25, 37, 39, 56, 76, 78, 80, 90, 99, 115, 117, 137, 138)

6.2. Diskussion unserer Untersuchungsreihe

Da ein Diabetes mellitus sowohl ein Hydramnion (29) als auch eine AFP-Erhöhung im Fruchtwasser (16, 119) verursachen kann, wurde eine diesbezügliche Stoffwechsellage bei den Patientinnen unserer Untersuchungsreihe ausgeschlossen.

Fehlinterpretationen hinsichtlich gemessener AFP-Werte können sich ergeben, wenn das reale Schwangerschaftsalter von dem angenommenen abweicht (92, 124). Es wurde somit auf völlige Klarheit über das Gestationsalter im Rahmen unserer Untersuchungsreihe geachtet.

Wie unter 4.4. beschrieben, ermittelten wir unseren Referenzbereich aus 115 Fruchtwasserproben von 36 Rh-negativen Schwangeren mit positiven Antikörpern, deren Kinder sich postpartal

als Rh-negativ erwiesen (siehe Abb. 2). Dieser Bereich stimmt mit den "Normbereichen" anderer Autoren weitgehend überein (16, 65, 94, 127, 145).

6.2.1. Normale AFP-Konzentration im Fruchtwasser bei Hydramnion

Insgesamt lagen die Fruchtwasser AFP-Konzentrationen von 20 Schwangeren mit Hydramnion bei 14 Patientinnen im Referenzbereich.

In 6 Fällen (S.M., D.U., P.R., F.A., T.Z., A.M.), bei denen die Fruchtwasser-AFP-Konzentrationen sich alle im unteren Normbereich befanden, bestätigte sich postpartal die während der Schwangerschaft erhobenen unauffälligen fetalen Untersuchungsbefunde. 6 klinisch gesunde Kinder wurden geboren.

Bei den Kindern von 3 Patientinnen (M.J., F.S., H.M.) konnte antenatal sonographisch eine Mißbildung festgestellt werden (Hydrozephalus: M.J., H.M., Thorakopagus: F.S.). Untersuchungen der Fruchtwasser-AFP-Werte bei Hydrozephalus zeigen, daß bei diesem Krankheitsbild sowohl erhöhte wie normale Konzentrationen anzutreffen sind (18, 130).

Berichte über pathologische AFP-Levels bei Thorakopagus sind uns nicht zugänglich.

Bei dem Kind der Patientin H.M. bestand zusätzlich eine fast gedeckte Meningomyelozele. Offensichtlich reichte die Fläche der freiliegenden Blutgefäße nicht aus, um über den Verlust von fetalem Serum, cerebrospinaler Flüssigkeit oder durch Eiweißtranssudation eine relevante AFP-Konzentrationserhöhung im Fruchtwasser zu erreichen (17). Daß die Fruchtwasserkonzentration an AFP bei sog. geschlossenen Neuralrohrdefekten gewöhnlich im Normbereich liegt, ist eine bekannte Tatsache (56, 92).

Bei den Schwangerschaften weiterer 5 Patientinnen mit normalen AFP-Konzentrationen und unauffälligem sonographischem Befund fand sich postpartal eine beidseitige Hydronephrose (T.V.), ein Hydrops universalis mit spastischer Schädigung des gestreßten Kindes (A.D.), eine Hypoplasie der Lunge mit Herzgefäßmißbildungen (S.S.), ein adultes Halstheratom gedeckt mit verhornendem Plattenepithel (S.A.) sowie eine Herzmißbildung (A.O.).

Seit SEPPÄLÄ et al. 1967 bei dem kongenitalen nephrotischen Syndrom erstmals bei einer intrauterinen Erkrankung erhöhte Fruchtwasser-AFP-Spiegel beschrieben (129), konnte diese Angabe häufiger bestätigt werden (62, 89, 124). Allerdings ist uns keine Beobachtung über abweichende AFP-Konzentrationen bei Hydronephrose bekannt.

Über die Beeinflussung der AFP-Konzentrationen im Fruchtwasser durch einen Hydrops universalis gibt es keine genaue Aussagen (58), doch sollen sich beim fetalen Stress die entsprechenden Werte durchweg über dem Normbereich bewegen (128).

Entwicklungsstörungen des Herzens, wie sie bei den Kindern der Patientinnen S.S. und A.O. vorhanden waren, sind in der Literatur mit erhöhten AFP-Fruchtwasserspiegel beschrieben (58, 85, 119).

Ebenso wurden von erhöhten Werten im Zusammenhang mit Teratomen berichtet (82, 111).

Wie schon erwähnt, lag bei allen Patientinnen dieser Gruppe das Fruchtwasser-AFP im Normbereich, obwohl deren Kinder zum Teil an Mißbildungen erkrankt waren, die zu AFP-Erhöhungen im Fruchtwasser führen können. Dies bedeutet, daß bei Patientinnen mit Hydramnion und unauffälligem Ultraschallergebnis auch normale AFP-Konzentrationen im Fruchtwasser fetale Mißbildungen nicht ausschließen. Ähnliches beobachtete HINSELMANN (58), wo bei normalem Fruchtwasser-AFP und Hydramnion pathologische Abdominalbefunde vorlagen.

6.2.2. Erhöhte AFP-Konzentration im Fruchtwasser bei Hydramnion

In 6 Fällen mit Hydramnion waren die AFP-Konzentrationen erhöht.

Die Erhöhung der AFP-Fruchtwasserkonzentration knapp über dem Referenzbereich bei der Patientin H.A. sowie die Entstehung des Hydramnions bei ihr bleiben unklar.

NØRGAARD-PEDERSEN berichtete von 2 Fällen, bei denen erhöhte Fruchtwasser-AFP-Werte in Anwesenheit klinisch gesunder Feten auftraten (92). MILUNSKY und ALPERT rechnen mit ca. 1-2 % falsch-erhöhter Meßergebnisse, die teilweise unbekannte Ursachen haben und keine Fehlbestimmungen sind (87). Andererseits haben BROCK und SCRIMGEOUR bei 997 AFP-Messungen kein falsch-positives Resultat erhalten (23).

Außerdem kann in unserem Fall auch nicht absolut sicher ausgeschlossen werden, daß die Fruchtwasserprobe vollkommen frei von fetalen Blutanteilen war, die bekanntlich zu falsch-positiven AFP-Erhöhungen führen (3, 6, 33, 113, 142). In unserer Untersuchungsreihe wurde makroskopisch beurteilt, ob das Fruchtwasser frei von Blutbeimengungen war; eine laborchemische Routinekontrolle auf fetales Hämoglobin wurde nicht durchgeführt. Auch andere Autoren prüfen ihre Fruchtwasserproben nach Sichtkontrolle und verwerfen, wie wir, blutige Fruchtwaspunktate (36, 92, 113, 144). Der Fall dieser Patientin, deren Fruchtwaspunktion makroskopisch frei von Blut war, zeigt, daß die Kombination: Hydramnion, erhöhtes Fruchtwasser-AFP und normaler sonographischer Befund auch bei unauffälligen Feten auftreten kann.

Bei den anderen 5 Schwangerschaften bestand ein deutlicher Zusammenhang zwischen erhöhter AFP-Fruchtwasserkonzentration und der Art der kindlichen Mißbildung.

So sind die Krankheitsbilder Spina bifida, Meningomyelozele, Encephalozele und Omphalozele (siehe Tab. 1 bei den Patientinnen E.O., H.P., R.L.) übereinstimmend in der Literatur als Ursache

erhöhter Fruchtwasser-AFP-Konzentrationen bekannt (6, 11, 18, 25, 26, 34, 56, 76, 89, 90, 92, 128, 134, 138, 144). Das relativ geringfügig erhöhte Fruchtwasser-AFP bei der Patientin F.B. könnte sich aus dem AFP-haltigen Mekonium (144) erklären, welches bei der Sphincter-ani-Lähmung und dem Rektumprolaps des Feten ständig abging und in reichlichem Maße im Fruchtwasser vorhanden war.

In allen eben genannten 4 Fällen konnte bei der sonographischen Untersuchung ein pathologischer Befund erhoben werden (siehe Tab. 1).

Bei der Patientin B.C., deren Ultraschalluntersuchung keine Besonderheiten zeigte, war die Erhöhung der Fruchtwasser-AFP-Konzentration vermutlich durch die erhöhte AFP-Produktion des Hamartoms verursacht. Auch HINSELMANN et al. (58) beschreiben deutlich erhöhte Fruchtwasser-AFP-Konzentrationen bei fetalem Hamartom.

6.3. Die Wertigkeit der AFP-Bestimmung im Fruchtwasser für die Diagnose fetaler Mißbildungen bei Patientinnen mit Hydramnion

Die Beeinflussung der Fruchtwasser-AFP-Konzentration durch ein Hydramnion wurde bisher kaum untersucht.

BROCK und SUTCLIFFE fanden keine auffällige Beeinflussung der AFP-Levels durch ein Hydramnion (25), während COWCHOCK der Meinung ist, daß ein Hydramnion die AFP-Konzentration in Richtung untere Normwerte beeinflußt (36). Sie begründet dies auch damit, daß gerade im 2. Schwangerschaftsdrittel die Fruchtwasser-AFP-Konzentration so stark sinken würde, wo die normale Fruchtwassermenge ihr größtes Volumen erreicht, während die fetale AFP-Produktion in dieser Zeit gleich bleibt (74).

HINSELMANN (58) berichtet von Fruchtwasser-AFP-Proben bei Hydramnion, die teils unauffällig (Hydramnion mit Colocleisis, bzw. mit kongenitalem Chyloperitoneum), teils signifikant erhöht waren (Hydramnion mit Hamartom, bzw. mit idiopathischer Polyneuropathie und progressiver spastischer Paraplegie).

Schließlich berichten LESCHOTT und TREFFERS von 2 Fällen mit erhöhtem Fruchtwasser-AFP und Hydramnion (79). Bei einem Kasus wurde ein gastrointestinaler Stop vermutet, bei dem anderen konnte eine Duodenalatresie autoptisch gesichert werden.

Wir fanden bei 6 Schwangeren mit Hydramnion bei klinisch gesunden Kindern die AFP-Konzentrationen im unteren Referenzbereich, so daß wir in Übereinstimmung mit CHOWCHOCK (36) eine gewisse Abhängigkeit der AFP-Konzentrationen von der Gesamtmenge des Fruchtwassers annehmen, was zur Folge hätte, daß der Normbereich der AFP-Fruchtwasserkonzentration bei Patientinnen mit Hydramnion niedriger zu liegen habe als bei Schwangerschaften mit normalen Fruchtwasservolumina. In einer Graphik, der ein von Patientinnen mit Hydramnion gewonnener Referenzbereich (= Referenzbereich_H) unterlegt wäre, würden evtl. die Fruchtwasser-AFP-Werte der Patientinnen A.D., S.S., S.A., A.O., deren Kinder Mißbildungen hatten, bei denen AFP-Erhöhungen beschrieben wurden, oberhalb der Norm liegen und pathologisch erscheinen.

Unsere Untersuchung führt zu dem Schluß, daß die Bestimmung der Fruchtwasser-AFP-Konzentration bei sonographisch gestellter Diagnose einer Verschußstörung des Neuralrohres oder der Ventralseite zur Sicherung der Diagnose empfehlenswert ist.

Bei normalem sonographischem Befund bei Patientinnen mit Hydramnion können normale Fruchtwasser-AFP-Spiegel die Existenz fetaler Mißbildungen nicht ausschließen, während ein erhöhter Level lediglich einen Verdacht auf das Vorliegen einer fetalen Mißbildung erlaubt und die Entscheidung über den Einsatz weiterer diagnostischer Maßnahmen beeinflusst. Auf Grund dieser Be-

funde allein dürfen weitergehende Konsequenzen nach unserer Auffassung nicht gezogen werden, bevor nicht ein Referenzbereich^H für die AFP-Konzentrationen im Fruchtwasser erstellt wurde.

7. Zusammenfassung

Die Beeinflussung der Fruchtwasser-AFP-Konzentration durch ein Hydramnion wurde bisher kaum untersucht. Um zu erfahren, ob die Kenntnis erhöhter AFP-Konzentrationen im Fruchtwasser von Patientinnen, bei denen ein Hydramnion festgestellt wurde, die Zuverlässigkeit der pränatalen Diagnose erhöht, untersuchten wir die Aussagekraft des sonographischen Befundes und, unabhängig davon, die Wertigkeit der Fruchtwasser-AFP-Konzentration zur pränatalen Diagnose fetaler Mißbildungen.

Das Vorkommen von AFP, seine physiologische Bedeutung und seine physikalisch-chemischen Eigenschaften werden zusammenfassend dargestellt. Nach einem kursorischen Überblick über die wichtigsten Nachweismethoden wird ausführlich auf die klinische Bedeutung von AFP beim Feten, Kleinkind, Erwachsenen und der Schwangeren eingegangen. Die Bedeutung der unterschiedlichen AFP-Konzentrationen im Fruchtwasser wird erläutert.

Die Untersuchungen wurden bei 20 Patientinnen der Schwangeren-Ambulanz der I. Frauenklinik der Universität München im Zeitraum Anfang 1969 bis Mitte 1980 durchgeführt. Das methodische Vorgehen im Rahmen unserer Untersuchung wird eingehend dargestellt.

Von den 20 Patientinnen mit Hydramnion lag bei 14 die AFP-Konzentration des Fruchtwassers im Referenzbereich. In dieser Gruppe zeigten sich postpartal 8 mißgebildete Kinder. Bei den 6 Patientinnen mit Hydramnion, deren Fruchtwasser-AFP-Konzentration z. T. exsessiv oberhalb des Referenzbereichs lag, konnten postpartal 5 mißgebildete Kinder festgestellt werden.

Die beobachteten Mißbildungen werden, in Zusammenhang mit dem jeweiligen Fruchtwasser-AFP-Wert, mit der Literatur verglichen. Anhand unserer Untersuchungsergebnisse nehmen wir eine gewisse Abhängigkeit der AFP-Konzentration von der Gesamtmenge des Fruchtwassers an und stellen fest, daß bei normalem sonographischem Befund bei Patientinnen mit Hydramnion normale

Fruchtwasser-AFP-Spiegel die Existenz fetaler Mißbildungen nicht ausschließen können, während ein erhöhter Level lediglich einen Verdacht auf das Vorliegen einer fetalen Mißbildung erlaubt und die Entscheidung über den Einsatz weiterer diagnostischer Maßnahmen beeinflußt. Bevor nicht ein Referenzbereich_H (= ein von Patientinnen mit Hydramnion gewonnener Referenzbereich) für die AFP-Konzentration erstellt wird, dürfen weitergehende Konsequenzen nicht gezogen werden.

8.Literaturverzeichnis

1. ABELEV, G.I.
Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association
with malignant tumors
Advanc. Cancer Res. 14 (1971) 295
2. ABELEV, G.I., ASSECRITOVA, I.V., KRAEVSKY, N.A., PEROVA, S.D.,
PEREVODCHIKOVA, N.I.
Embryonal serum alpha-globulin in cancer patients:
diagnostic value
Int. J. Cancer 2 (1967) 551
3. AINBENDER, E., BROWN, E., KIERNEY, E., HIRSCHHORN, K.
Clinical applications of alpha-fetoprotein determinations
In: CRANDAL, B.F., BRAZIER, M.A. (Hrsg.)
Prevention of neural tube defects
The role of alpha-fetoprotein
Academic Press, New York/San Francisco/London 1978
4. AINBENDER, E., HIRSCHHORN, K.
Routine alpha-fetoprotein studies in amniotic fluid
Lancet I (1976) 597
5. ALEXANDER, P.
Foetal "antigens" in cancer
Nature (Lond.) 235 (1972) 137
6. ALLAN, L.D., FERGUSON-SMITH, M.A., DONALD, I., SWEET, E.M.,
GIBSON, A.A.
Amniotic-fluid alpha-fetoprotein in the antenatal diag-
nosis of spina bifida
Lancet II (1973) 522
7. ALPERT, E.
Alpha-1-fetoprotein: Serologic marker of human hepatoma
and embryonal carcinoma
Conference on immunology of carcinogenesis
Natl. Cancer Inst. Monogr. 45 (1972) 415

8. ALPERT, E.
Human alpha-fetoprotein (AFP)
Developmental and biological characteristics
In: CRANDALL, B.F., BRAZIER, M.A. (Hrsg.)
Prevention of neural-tube defects
The role of alpha-fetoprotein
Academic Press, New York/San Francisco/London 1978
9. ALPERT, E., COSTON, R.L.
Serum alpha-fetoprotein (AFP) in benign and malignant
gastrointestinal diseases: Evaluation of an immunoenzymatic assay
Clin. chim. Acta 58 (1975) 77
10. ALPERT, M.E., SEELER, R.A.
Alpha fetoprotein in embryonal hepatoblastoma
J. Pediat. 77 (1970) 1058
11. ANGER, H.
Die Bedeutung der tumorassozierten Antigene AFP und
CEA in der geburtshilflich-gynäkologischen Diagnostik
Med. Welt 28 (1977) 572
12. BALLAS, M.
Yolk sac carcinoma of the ovary with alpha-fetoprotein
in serum and ascitic fluid demonstrated by immunoelectrophoresis
Amer. J. clin. Path. 57 (1972) 511
13. BATSTONE, G.F., GOLDIE, D.J., LETCHWORTH, A.T., Mc IVER, A.
Congenital (finnish) nephrosis as cause of abnormal
amniotic fluid alpha-fetoprotein
Lancet I (1981) 664

14. BELANGER, L., BELANGER, M., PRIVE, L., LAROCHELLE, J., TREMBLAY, M., AUBIN, G.
Tyrosinémie héréditaire et alpha-1-foetoprotéimie
Path. et Biol. 21 (1973) 449
15. BERGSTRAND, C.G., CZAR, B.
Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus
Scand. J. clin. Lab. Invest. 8 (1956) 174
16. BOCK, J.E., NØRGAARD-PEDERSEN, B., TROLLE, D.
Alpha-fetoprotein in amniotic fluid and serum from pregnant women with severe rhesus isoimmunization
Acta Obstet. Gynec. Scand. Suppl. 53 (1976) 7
17. BROCK, D.J.H.
Mechanisms by which amniotic-fluid alpha-fetoprotein may be increased in fetal abnormalities
Lancet II (1976) 345
18. BROCK, D.J.H.
Prenatal diagnosis of neural tube defects
In: WEITZEL, H.K., SCHNEIDER, J. (Hrsg.)
Alpha-Fetoprotein in Clinical Medicine
International Workshop Hannover, 1977
Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1979
19. BROCK, D.J.H., BOLTON, A.E., MONAGHAN, J.M.
Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum-alpha-fetoprotein measurement
Lancet II (1973) 923
20. BROCK, D.J.H., BOLTON, A.E., SCRIMGEOUR, J.B.
Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly through maternal plasma-alpha-fetoprotein measurement
Lancet I (1974) 767

21. BROCK, D.J.H., SCRIMGEOUR, J.B.
Early prenatal diagnosis of anencephaly
Lancet II (1972) 1252
22. BROCK, D.J.H., SCRIMGEOUR, J.B.
Screening for neural-tube defects
Lancet I (1975) 745
23. BROCK, D.J.H., SCRIMGEOUR, J.B.
Alpha-fetoprotein assay in all amniocentesis samples
Lancet I (1976) 1404
24. BROCK, D.J.H., SCRIMGEOUR, J.B., BOLTON, A.E., WALD, N.,
PETO, R., BARKER, S.
Effect of gestational age on screening for neural-tube
defects by maternal plasma-A.F.P. measurement
Lancet II (1975) 195
25. BROCK, D.J.H., SUTCLIFFE, R.G.
Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anen-
cephaly and spina bifida
Lancet II (1972) 197
26. de BRUIJN, H.W.A., HUISJES, H.J.
Omphalocele and raised alpha-fetoprotein in
amniotic fluid
Lancet I (1975) 525
27. BRUSIS, E.
Diagnostik und Therapie der Rhesus-Inkompatibilität
in der Schwangerschaft
Med. Habilitationsschrift, München 1981

28. BRUSIS, E.
Vor- und Nachteile der Amniozentese durch Blindpunktion
nach Plazentalokalisation und durch Punktion unter
Ultraschallsicht
In: SCHMIDT, E., DUDENHAUSEN, J.W., SALING, E. (Hrsg.)
Perinatale Medizin
Band VIII
Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 1981
29. BRUSIS, E., NITSCH, B., WENGELER, H.
Fruchtwasser und Amnion
In: SCHWALM, H., DÖDERLEIN, G. (Hrsg.)
Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Band IV, Ergänzung 1975, Seite 667-750
Urban & Schwarzenberg, München/Berlin/Wien 1975
30. BRUSIS, E., RJOSK, H.K., KUSS, E.
Diagnostic value of amniotic fluid AFP in
Rh-sensitized pregnancies
In: WEITZEL, H.K., SCHNEIDER, J. (Hrsg.)
Alpha-Fetoprotein in Clinical Medicine
International Workshop Hannover, 1977
Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1979
31. BRUSIS, E., RJOSK, H.K., KUSS, E.
Wertigkeit der Alpha-1-Fetoprotein-Bestimmung im Frucht-
wasser für die Diagnose fetaler Mißbildungen bei Patien-
tinnen mit Hydramnion
Geburtsh. u. Frauenheilk. 40 (1980) 818
32. CAMPBELL, S., HOLT, E.M., JOHNSTONE, F.D., MAY, P.
Anencephaly: Early ultrasonic diagnosis and active
management
Lancet II (1972) 1226
33. CAMPBELL, S., PRYSE-DAVIES, J., COLTART, T.M., SELLER, M.J.,
SINGER, J.D.
Ultrasound in the diagnosis of spina bifida
Lancet I (1975) 1065

34. CHANDRA, R.K., MADHAVANKUTTY, K., WAY, R.C.
Serum alpha-fetoprotein levels in patients with cystic
fibrosis and their parents and siblings
Brit. Med. J. I (1975) 714
35. CHAUBE, S., SWINYARD, C.
The present status of prenatal detection of
neural tube defects
Amer. J. Obstet. Gynec. 121 (1975) 429
36. COWCHOK, F.S.
Use of alpha-fetoprotein in prenatal diagnosis
Clin. Obstet. Gynec. 19 (1976) 871
37. COWCHOCK, F.S., JACKSON, L.G.
Maternal serum-alpha-fetoprotein and anencephaly
Lancet II (1974) 48
38. DONALD, I.
Ultrasonic echo sounding in obstetrical and
gynecological diagnosis
Amer. J. Obstet. Gynec. 93 (1965) 935
39. FIELD, B., MITCHELL, G., GARRETT, W., KERR, C.
Amniotic alpha-fetoprotein levels and anencephaly
Lancet II (1973) 798
40. FISHER, C.C., GARRETT, W.J., KOSSOFF, G.
Anencephaly in one of twins diagnosed by
ultrasonic echography
Aus. NZ J. Obstet. Gynaecol. 15 (1975) 108
41. van FURTH, R., ADINOLFI, M.
In vitro synthesis of the foetal alpha₁-globulin in man
Nature 222 (1969) 1296

42. GARDNER, S., BURTON, B.K., JOHNSON, A.M.
Maternal serum alpha-fetoprotein screening:
A report of the Forsyth County Project
Amer. J. Obstet. Gynecol. 140 (1981) 250
43. GAROFF, L., SEPPÄLÄ, M.
Alpha-fetoprotein and human placental lactogen levels
in maternal serum in multiple pregnancies
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 80 (1973) 695
44. GAROFF, L., SEPPÄLÄ, M.
Prediction in fetal outcome in threatened abortion
by serum placental lactogen and alpha fetoprotein
Amer. J. Obstet. Gynec. 121 (1975) 257
45. GITLIN, D.
Normal biology of alpha-fetoprotein
Ann. NY Acad. Sci. 259 (1975) 7
46. GITLIN, D., BOESMAN, M.
Serum alpha-fetoprotein, albumin and gamma-G-globulin
in the human conceptus
J. clin. Invest. 45 (1966) 1826
47. GITLIN, D., BOESMAN, M.
Fetus-specific serum proteins in several mammals and
their relation to human AFP
Comp. Biochem. Physiol. (B) 21 (1967) 327
48. GITLIN, D., PERICELLI, A.
Synthesis of serum albumin-prealbumin, alpha-foetopro-
tein, alpha-1-antitrypsin and transferrin by the human
yolk sac
Nature 228 (1970) 995

49. GITLIN, D., PERRICELLI, A., GITLIN, G.M.
Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac,
and gastrointestinal tract of the human conceptus
Cancer Res. 32 (1972) 979

50. GITLIN, D., PERRICELLI, A., GITLIN, J.D.
The presence of serum AFP in sharks and its synthesis
by fetal gastrointestinal tract and liver
Comp. Biochem. Physiol. (B) 46 (1973) 207

51. GOLDBERG, M.F., OAKLEY Jr., G.P.
Interpreting elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein
levels in clinical practice:
Use of the predictive value positive concept
Amer. J. Obstet. Gynec. 133 (1979) 126

52. GOUSEV, A.I., ENGELHARDT, N.V., MASSEYEFF, R., CAMAIN, R.,
BASTERIS, B.
Immunofluorescent study of alpha-fetoprotein in liver
and liver tumours
II. Localization of AFP in the tissues of patients
with primary liver cancer
Int. J. Cancer 7 (1971) 207

53. GUIBAUD, S., BONNET, M., THOULON, J.M., DUMONT, M.
L'alpha-foetoprotéine dans le liquide amniotique
et le sang du cordon
In: MASSEYEFF, R. (Hrsg.)
L'Alpha-foeto-proteine
Editions INSERM, Paris 1974

54. GUIBAUD, S., BONNET, M., VITREY, D., THOULON, J.M.,
LAURENT, C.
Trisomie 18 et alpha foetoprotéine du liquide amniotique
Nouv. Presse Méd. 9 (1980) 3458

55. von HARNACK, G.-A. (Hrsg.)
Kinderheilkunde
4. Auflage
Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1977

56. HARRIS, R., JENNISON, R.F., BARSON, A.J., LAURENCE, K.M.,
RUOSLAHTI, E., SEPPÄLÄ, M.
Comparison of amniotic-fluid and maternal serum alpha-
fetoprotein levels in the early antenatal diagnosis
of spina bifida and anencephaly
Lancet I (1974) 429

57. HINDERSSON, P., TOFTAGER-LARSEN, K., NØRGAARD-PEDERSEN, B.
Concanavalin-A reactivity of amniotic fluid alpha-feto-
protein in diagnosis of neural tube defects
Lancet II (1979) 906

58. HINSELMANN, M.J., RAMZIN, M.S., HUBER, P., SCHLIENGER, P.
Role of AFP determination in the amniotic fluid within
the prenatal diagnosis of malformations
In: WEITZEL, K.H., SCHNEIDER, J. (Hrsg.)
Alpha-Fetoprotein in Clinical Medicine
International Workshop Hannover, 1977
Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1979

59. HUNTER, A., HAMMERTON, J., BASKETT, T., LYONS, E.
Raised amniotic fluid alpha-fetoprotein in Turner syn-
drome
Lancet I (1976) 598

60. ISHIGURO, T.
Alpha-fetoprotein in twin pregnancy
Lancet II (1973) 1214

61. JONATHAN, W.D.
Amniozentese in der Frühschwangerschaft unter
Sichtkontrolle mit Ultraschall
Electromedica 3 (1974) 94

62. KJESSLER, B., JOHANSSON, S.G.O., SHERMAN, M.,
GUSTAVSON, K.-H., HULTQUIST, G.
Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis of
congenital nephrosis
Lancet I (1975) 432
63. KJESSLER, B., HEMMINGSON, A., NILSSON, B., JOHANSSON, S.C.O.
Early diagnosis of throphoblastic disease of alpha-
fetoprotein, human chorionic gonadotropin and amniography
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 69 (1977) 83
64. v. KLEIST, S.
Tumordiagnostik mit Hilfe tumorassoziierter Antigene
Dtsch. med. Wschr. 105 (1980) 1557
65. KNAPSTEIN, P., MELCHERT, F.
Biochemische Überwachung der Risikoschwangerschaft
Gynäkologe 11 (1978) 151
66. KNÖPFLE, G., ROTTHAUWE, H.W., LEHMANN, F.G.
Serum alpha fetoprotein in cystic fibrosis
Brit. Med. J. II (1975) 459
67. KODAMA, T., KAMEYA, T., HIROTA, T., SHIMOSATO, Y.,
OHKURA, H., MUKOJIMA, T., KITAOKA, H.
Production of alpha-fetoprotein, normal serum proteins,
and human chorionic gonadotropin in stomach cancer
Cancer 48 (1981) 1647
68. KÖHLER, C., DRUCKMANN, R., ZANDER, J.
Die Diagnostik von pränatalen Mißbildungen
mit Ultraschall
Vortrag vor der deutsch-französischen Gesellschaft
für Gynäkologie und Geburtshilfe
Lyon, April 1979

69. KUSS, E.
Klinisch-chemische Untersuchungen zur Überwachung der
gefährdeten Schwangerschaft
Gynäkologe 7 (1974) 124

70. LAMERZ, R., FATEH-MOGHADAM, A.
Carcinofetale Antigene
Klin. Wochenschr. 53 (1975) 147

71. LAMERZ, R., STEIN, G., BELOHRADSKY, B., KÖMPER, H.J.,
WIRTZ, A., BRANDT, A.
Changes of AFP levels during pregnancy
and in the puerperium
In: WEITZEL, K.H., SCHNEIDER, J. (Hrsg.)
Alpha-Fetoprotein in Clinical Medicine
International Workshop Hannover, 1977
Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1979

72. LANCET-EDITORIAL
Towards the prevention of spina bifida
Lancet I (1974) 907

73. LANGMAN, J.
Medizinische Embryologie
2. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972

74. LAU, H.L., LINKINS, S.E.
Alpha-fetoprotein
Amer. J. Obstet. Gynec. 124 (1976) 533

75. LAURENCE, K.M.
Antenatal diagnosis in high-risk pregnancies and
pregnancy screening for central nervous system malfor-
mation
In: WEITZEL, H.K., SCHNEIDER, J. (Hrsg.)
Alpha-Fetoprotein in Clinical Medicine
International Workshop Hannover, 1977
Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1979

76. LAURENCE, K.M., TURNBULL, A.C., HARRIS, R., JENNISON, R.F.,
RUOSLAHTI, E., SEPPÄLÄ, M.
Antenatal diagnosis of spina bifida
Lancet II (1973) 860

77. LAW, S.W., DUGAICZYK, A.
Homology between the primary structure of alpha-feto-
protein, deduced from a complete cDNA sequence, and
serum albumin
Nature 291 (1981) 201

78. LEEK, A.E., ROSS, C.F., KITAU, M.J., CHARD, T.
Raised alpha-fetoprotein in maternal serum
with anencephalic pregnancy
Lancet II (1973) 385

79. LESCHOT, N., TREFFERS, P.
Elevated amniotic-fluid alpha-fetoprotein without
neural tube defects
Lancet II (1975) 1141

80. LORBER, J., STEWART, C.R., WARD, A.M.
Alpha-Fetoprotein in antenatal diagnosis of anencephaly
and spina bifida
Lancet I (1973) 1187

81. MARSCHNER, I., EHRHARDT, F., SCRIBA, P.C.
Calculation of the radioimmunoassay standard curve
by "spline function"
In: GARCIA, E.J., BELCHER, E.H. (Hrsg.)
Radioimmunoassay and related procedures in medicine
Band I
IAEA, Wien 1974

82. MASOPUST, J., KITHIER, K., RADL, J., KOUTECKY, L.,
KOTAL, L.
Occurrence of fetoprotein in patients with neoplasmas
and non-neoplastic diseases
Int. J. Cancer 3 (1968) 364

83. MASSEYEFF, R., GILLI, J., KREBS, B., CALLUAUD, A.,
BONET, C.
Evolution of alpha-fetoprotein serum levels throughout
life in humans and rats, and during pregnancy in the rat
Ann. NY Acad. Sci. 259 (1975) 17
84. Mc INTIRE, K.R., WALDMANN, T.A., MOERTEL, C.G., GO, V.L.W.
Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplasms
of the gastrointestinal tract
Cancer Res. 35 (1975) 991
85. MELCHERT, F., OTT, J.
Alpha-fetoprotein as an indicator for
congenital malformations
In: WEITZEL, K.H., SCHNEIDER, J. (Hrsg.)
Alpha-Fetoprotein in Clinical Medicine
International Workshop Hannover, 1977
Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1979
86. MILUNSKY, A.
Prenatal detection of neural tube defects
JAMA 244 (1980) 2731
87. MILUNSKY, A., ALPERT, E.
Prenatal diagnosis of neural tube defects
I. Problems and pitfalls: Analysis of 2495 cases
Using the alpha-fetoprotein assay
II. Analysis of false positive and false negative
alpha-fetoprotein results
Obstet. Gynecol. 48 (1976) 1 und 6
88. NAYAK, N.C., MALAVIYA, A.N., CHAWLA, V., CHANDRA, R.K.
Alpha-fetoprotein in indian childhood cirrhosis
Lancet I (1972) 68

89. NEVIN, N.C., ARMSTRONG, M.J.
Raised alpha fetoprotein levels in amniotic fluid and
maternal serum in a triplet pregnancy in which one
fetus had an omphalocele
Brit. J. Obstet. Gynaec. 82 (1975) 826
90. NEVIN, N.C., NESBITT, S., THOMPSON, W.
Myelocele and alpha-fetoprotein in amniotic-fluid
Lancet I (1973) 1383
91. NISHI, S., HIRAI, H.
Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein in hepatoma,
other liver diseases, and pregnancy
Gann Monogr. Cancer Res. 14 (1973) 79
92. NØRGAARD-PEDERSEN, B.
Human Alpha-Fetoprotein
A review of recent methological and clinical studies
Scand. J. Immunol. Suppl. 4 (1976)
93. NØRGAARD-PEDERSEN, B., GAEDE, P.
Serial maternal serum alpha-1-fetoprotein concentration
during induced abortions
Acta Obstet. Gynaecol. Scand. 53 (1974) 37
94. NØRGAARD-PEDERSEN, B., JORGENSEN, P.I., TROLLE, D.
Alpha-fetoprotein concentration in amniotic fluid during
the last trimester in normal pregnancies and in pre-
gnancies with severe fetal abnormalities
Acta Obstet. Gynaecol. Scand. 55 (1976) 59
95. O'CONOR, G., TATARINOV, Y.S., ABELEV, G.I., URIEL, J.
A collaborative study for the evaluation of a serologic
test for primary liver cancer
Cancer 25 (1970) 1091

96. PERLMAN, M., POTASHNIK, G., WISE, S.
Hydramnion and fetal renal anomalies
Amer. J. Obstet. Gynec. 125 (1976) 966

97. QUEENAN, J.T.
Amniotic fluid proteins, amniotic fluid amino acids
and their clinical significance
In: FAIRWEATHER, D.V.I., ESKES, T.K.A.B. (Hrsg.)
Amniotic Fluid
Research and clinical application
2nd, revised Ed.
Excerpta Medica, Amsterdam/Oxford/New York 1978

98. QUEENAN, J.T., GADOW, E.C.
Polyhydramnios: Chronic versus acute
Amer. J. Obstet. Gynec. 108 (1970) 349

99. RANDLE, G.H., CUMBERBATCH, K.N.
Alpha-fetoprotein levels in amniotic fluid in normal
pregnancy and in pregnancy complicated by anencephaly
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 80 (1973) 1054

100. RAPOLA, J., HALLMAN, N.
A.F.P. and congenital nephrosis finnish type
Lancet I (1979) 274

101. ROESER, A., GRIMM, W., SCHÖNBERGER, W., GUTJAHR, P.,
ZIEGLER, R., BAUMANN, W., STECHLE, U., ERMERT, J.A.
Alpha-fetoprotein during childhood
In: WEITZEL, K.H., SCHNEIDER, J. (Hrsg.)
Alpha-Fetoprotein in Clinical Medicine
International Workshop Hannover, 1977
Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1979

102. RUOSLAHTI, E.
Isolation and biochemical properties of alpha-fetoprotein
In: CRANDALL, B.F., BRAZIER, M.A. (Hrsg.)
Prevention of neural tube defects
The role of alpha-fetoprotein
Academic Press, New York/San Francisco/London 1978
103. RUOSLAHTI, E., SALASPURO, M., PIHKO, H., ANDERSSON, L.,
SEPPÄLÄ, M.
Serum alpha-fetoprotein: diagnostic significance in
liver disease
Brit. Med. J. II (1974) 527
104. RUOSLAHTI, E., SEPPÄLÄ, M.
Studies of carcino-fetal proteins
I. Physical and chemical properties of human
alpha-fetoprotein
Int. J. Cancer 7 (1971) 218
105. RUOSLAHTI, E., SEPPÄLÄ, M.
Studies of carcino-fetal proteins
III. Development of a radioimmunoassay for alpha-feto-
protein in serum of healthy human adults
Int. J. Cancer 8 (1971) 374
106. RUOSLAHTI, E., SEPPÄLÄ, M., PIHKA, H., VUOPIO, P.
Studies of carcino-fetal proteins
II. Biochemical comparison of alpha-fetoprotein from
human fetuses and patient with hepatocellular cancer
Int. J. Cancer 8 (1971) 283

107. RUOSLAHTI, E., SEPPÄLÄ, M., VUOPIO, P., SAKSELA, E.,
PELTOKALLIO, P.
Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein in primary and
secondary cancer of the liver
J. nat. Cancer Inst. 49 (1972) 623
108. SABBAGHA, R.E., SHKOLNIK, A.
Ultrasound diagnosis of fetal abnormalities
Seminars in Perinatology 4 (1980) 213
109. SAMPLE, W.F.
The role of sonography in identifying neural tube defects
In: CRANDALL, B.F., BRAZIER, M.A. (Hrsg.)
Prevention of neural tube defects
The role of alpha-fetoprotein
Academic Press, New York/San Francisco/London 1978
110. SCHEUERMANN, R.
Amniographie als Methode zur pränatalen Diagnose ange-
borener Fehlbildungen
In: MURKEN, J.-D., STENGEL-RUTKOWSKI, S. (Hrsg.)
Pränatale Diagnostik
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1978
111. SCHMID, W., MOHLETHALER, J.P.
High amniotic fluid alpha-1-fetoprotein in a case of
fetal sacrococcygeal teratoma
Humangenetik 26 (1975) 353
112. SCHMIDT-MATTHIESEN, H.
Gynäkologie und Geburtshilfe
Ein Kurzlehrbuch für Studium und Praxis
3., überarbeitete und erweiterte Auflage
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York 1976

113. SCHUMANN, K., WEITZEL, K.H.
Influence of fetioamniotic hemorrhage on AFP concentration
in the amniotic fluid
In: WEITZEL, K.H., SCHNEIDER, J. (Hrsg.)
Alpha-fetoprotein in Clinical Medicine
International Workshop Hannover, 1977
Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1979
114. SELLER, M.
Raised amniotic fluid alpha-fetoprotein
in Turner syndrom
Lancet I (1976) 807
115. SELLER, M.J., CAMPBELL, S., COLTART, T.M., SINGER, J.D.
Early termination of anencephalic pregnancy after detec-
tion by raised alpha-fetoprotein levels
Lancet II (1973) 73
116. SELLER, M.J., CREASY, M.R., ALBERMANN, E.D.
Alpha-fetoprotein levels in amniotic fluids from
spontaneous abortions
Brit. Med. J. II (1974) 524
117. SELLER, M.J., SINGER, J.D., COLTART, T.M., CAMPBELL, S.
Maternal serum-alpha-fetoprotein levels and prenatal
diagnosis of neural-tube defects
Lancet I (1974) 428
118. SEPPÄLÄ, M.
Increased alpha-fetoprotein in amniotic fluid associated
with congenital esophageal atresia of the fetus
Obstet. Gynecol. 42 (1973) 613
119. SEPPÄLÄ, M.
Fetal pathophysiology of human alpha-fetoprotein
Ann. NY Acad. Sci. 259 (1975) 59

120. SEPPÄLÄ, M.

Alpha-fetoprotein in the amniotic fluid in relation
to neural tube defects and other congenital/genetic
disorders of the fetus

In: FAIRWEATHER, D.V.I., ESKEs, T.K.A.B. (Hrsg.)

Amniotic fluid

Research and clinical application

2nd, revised Ed.

Excerpta Medica, Amsterdam/Oxford/New York 1978

121. SEPPÄLÄ, M., KARJALAINEN, O., RAPOLA, J., LINDGREN, J.

Maternal alpha-fetoprotein and fetal exomphalos

Lancet I (1976) 303

122. SEPPÄLÄ, M., LAES, E., HARVO-NOPONEN, M.

Elevated amniotic alpha-fetoprotein in congenital
oesophageal atresia

J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth. 81 (1974) 827

123. SEPPÄLÄ, M., RANTA, T., GAROFF, L., LINDGREN, J.

Alpha-fetoprotein in obstetrics and gynecology

In: WEITZEL, H.K., SCHNEIDER, J. (Hrsg.)

Alpha-Fetoprotein in Clinical Medicine

International Workshop Hannover, 1977

Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1979

124. SEPPÄLÄ, M., RUOSLAHTI, E.

Alpha fetoprotein in amniotic fluid: An index of
gestational age

Amer. J. Obstet. Gynec. 114 (1972) 595

125. SEPPÄLÄ, M., RUOSLAHTI, E.

Alpha-fetoprotein in normal pregnancy sera

Lancet I (1972) 375

126. SEPPÄLÄ, M., RUOSLAHTI, E.
Alpha-fetoprotein in maternal serum: A new marker for
detection for fetal distress and intrauterine death
Amer. J. Obstet. Gynec. 115 (1973) 48
127. SEPPÄLÄ, M., RUOSLAHTI, E.
Alpha-fetoprotein in Rh-immunized pregnancies
Obstet. Gynec. 42 (1973) 701
128. SEPPÄLÄ, M., RUOSLAHTI, E.
Alpha fetoprotein: Physiology and pathology during
pregnancy and application to antenatal diagnosis
J. Perinat. Med. 1 (1973) 104
129. SEPPÄLÄ, M., TALLBERG, T., EHNHOLM, C.
Studies on embryospecific proteins
Physiological characteristics of embryo-specific
alpha-globulin
Ann. Med. exp. Fenn. 45 (1967) 16
130. SEPPÄLÄ, M., UNNERUS, H.-A.
Elevated amniotic fluid alphafetoprotein in
fetal hydrocephaly
Amer. J. Obstet. Gynec. 119 (1974) 270
131. SILVER, H.K., GOLD, P., FEDER, S., FREEDMAN, S.O.,
SHUSTER, J.
Radioimmunoassay for human AFP
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70 (1973) 526
132. SLADE, B.
Antibodies to alpha-fetoprotein cause foetal mortality
in rabbits
Nature (Lond.) 246 (1973) 493
133. SMITH, C.J., KELLEHER, P.C., BELANGER, L., DALLAIRE, L.
Reactivity of amniotic fluid alpha-fetoprotein with
concanavallin A in diagnosis of neural tube defects
Brit. Med. J. I. (1979) 920

134. SUMMIT, R.L.

Amniotic fluid alpha-fetoprotein in the prenatal diagnosis of fetal neural tube defects

JAMA 244 (1980) 2754

135. TATARINOV, Y.S.

New data on the embryo-specific antigenic components of human blood serum

Vop. Med. Khim. 10 (1964) 584

136. THIERY, M., van KETS, H., YOLE SIAN, A.,

de HEMPTINNE, D., VRIJENS, M., CHEF, R.

Early diagnosis of anencephaly

Lancet I (1973) 599

137. U.K. COLLABORATIVE STUDY

Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy

Report of the U.K. Collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects

Lancet I (1977) 1323

138. U.K. COLLABORATIVE STUDY

Amniotic-fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy

Second report of the U.K. Collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects

Lancet II (1979) 651

139. U.K. COLLABORATIVE STUDY

Survival of infants with open spina bifida in relation to maternal serum alpha-fetoprotein level

Third report of the U.K. Collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects

Brit. J. Obstet. Gynaec. 89 (1982) 3

140. WALD, N.J., CUCKLE, H.S.
Antenatal screening for neural tube defects
In: WEITZEL, H.K., SCHNEIDER, J. (Hrsg.)
Alpha-Fetoprotein in Clinical Medicine
International Workshop Hannover, 1977
Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1979

141. WALDMANN, T.A., Mc INTIRE, K.R.
Serum-alpha-fetoprotein levels in patients
with ataxia teleangiectasia
Lancet II (1972) 1112

142. WARD, A.M., STEWART, C.R.
False-positive results in antenatal diagnosis
of neural-tube disorders
Lancet II (1974) 345

143. WEINBERG, A., MILUNSKY, A., HARROD, M.
Elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein and
duodenal atresia
Lancet II (1975) 496

144. WEITZEL, H.K.
Die pränatale Diagnostik neuraler Dysraphien durch
die alpha-Fetoproteinbestimmung
In: MURKEN, J.-D., STENGEL-RUTKOWSKI, S. (Hrsg.)
Pränatale Diagnostik
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1978

145. WHYLEY, G.A., WARD, H., HARDY, N.R.
Alpha-fetoprotein levels in amniotic fluid in pregnancies
complicated by rhesus isoimmunization
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 81 (1974) 459

146. WISNIEWSKI, L., SKRZYDLEWSKI, Z., ORCIUCH, J.
Alpha-fetoprotein in amniotic fluid in early normal
pregnancy and intrauterine fetal death
Brit. Med. J. II (1974) 742

147. WLADIMIROFF, J.W.
Ultrasound in normal and high-risk pregnancy
In: MILUNSKY, A., FRIEDMAN, E.A., GLUCK, L. (Hrsg.)
Advances in perinatal medicine
Plenum Medical Book Company, New York/London 1981
148. ZELTZER, P.M., NEERHOUT, R.C., FONKALSRUD, E.W.,
STIEHM, E.R.
Differentiation between neonatal hepatitis and biliary
atresia by measuring serum-alpha-fetoprotein
Lancet I (1974) 373

9. Lebenslauf

Geboren wurde ich in München am 04.12.1946 als erstes Kind des Schauspielers Hans-Reinhard Müller und seiner Frau Irene, geb. Hotop.

Volksschule und humanistisches Gymnasium besuchte ich in München (Volksschule im Kath. Familienwerk e.V.), Freiburg i. Br. (Berthold-Gymnasium) und St. Blasien/Schw. (Jesuitenkolleg). Das Reifezeugnis erhielt ich am 14.10.1966 im Kolleg St. Blasien.

Vom Wintersemester 1966/67 an studierte ich an der Albert--Ludwigs-Universität zu Freiburg i.Br. Zahnmedizin und wurde am 2.10.1972 als Zahnarzt approbiert.

Von Oktober 1972 bis August 1973 war ich Assistenz-Zahnarzt in der Konservierenden Abteilung der Zahn-, Mund- und Kieferklinik der Universität Freiburg i.Br. bei Prof. Dr. S. Schreiber und leistete anschließend bis Dezember 1974 in Landsberg/Lech und in München den Grundwehrdienst bei der Bundeswehr als Stabsarzt.

Vom Wintersemester 1974/75 an studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München Human-Medizin und wurde am 24.6.1980 zum Arzt approbiert.

Während meines Medizinstudiums war ich Assistent in der kieferchirurgischen Praxis Dr.Dr. F. Hochreiter, München.

Zum Dr.med.dent. promovierte ich am 22.2.1979 bei Prof. Dr. J. Zander/I.Frauenklinik der Universität München.

Zu Beginn meiner Weiterbildungszeit zum Arzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie war ich vom 15.9.1980 bis 31.3.1982 als Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching tätig.

Seit 1.4.1982 befinde ich mich als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität Würzburg bei Prof. Dr.Dr. J. Reuther zur Fortführung meiner Weiterbildung.

